

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif dengan tujuan untuk mengetahui bagaimana pola terapi antihipertensi serta kontrol tekanan darah pasien ESRD (*End Stage Renal Disease*) ASKES dan JAMKESMAS yang mendapatkan terapi CAPD. Penelitian ini menggunakan pasien rawat jalan sehingga banyak sekali faktor perancu yang mempengaruhi hasil penelitian. Salah satunya adalah kepatuhan pasien dalam meminum obat. Untuk itu dilakukan penilaian kepatuhan pasien dalam meminum obat dengan cara pengisian kuisioner. Pasien yang memenuhi kepatuhan  $\geq 80\%$  akan dimasukkan sebagai sampel penelitian dan yang tidak memenuhi tidak akan dimasukkan sebagai sampel. Selain kepatuhan dalam meminum obat, terapi antihipertensi yang didapat juga menjadi salah satu faktor yang sangat mempengaruhi hasil kontrol tekanan darah pasien ESRD. Untuk itu, pada penelitian ini hanya pasien dengan terapi antihipertensi yang tetap selama  $\geq 3$  bulan terakhir saja yang dijadikan sampel penelitian karena apabila pasien mendapatkan obat antihipertensi yang berubah-ubah maka nilai tekanan darah yang di dapatkan bukan nilai kontrol tekanan darah yang sesungguhnya. Untuk itu pasien yang mendapatkan terapi antihipertensi yang berubah-ubah tidak akan dijadikan sampel penelitian begitu pula dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi antihipertensi juga tidak akan dijadikan sampel penelitian.

Penelitian ini dilakukan dengan cara melakukan tanya jawab langsung dengan pasien mengenai kondisi pasien dan melakukan pengukuran terhadap tekanan darah pasien setiap seminggu sekali selama 6 minggu dengan cara mendatangi rumah pasien satu-persatu. Dari penelitian observasional ini didapatkan sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 22 orang yang terdiri dari 11 orang pasien ASKES dan 11 orang pasien JAMKESMAS.

Dari 22 pasien tersebut rata-rata usia pasien ASKES adalah 54 tahun dan pasien JAMKESMAS adalah 47,5 tahun. Untuk rata-rata pergantian jumlah cairan pada pasien ASKES adalah 4 kali. Sedangkan pada pasien JAMKESMAS rata-rata jumlah pergantian cairan adalah 3 kali. Untuk komorbid yang paling banyak pada penelitian ini adalah hipertensi, diabetes dan glomerulonefritis.

Pada pasien dengan terapi CAPD, peningkatan tekanan darah atau hipertensi yang menjadi salah satu komplikasi kardiovaskular pada pasien ESRD masih banyak terjadi meskipun secara teori pemilihan terapi CAPD dapat memberikan keuntungan kontrol tekanan darah yang lebih baik dibandingkan dengan pasien hemodialisis (Dikow, 2005). Masih munculnya hipertensi pada pasien CAPD disebabkan karena adanya intake Na dan kurang adekuatnya ultrafiltrasi pada peritoneum (Dikow, 2005). Untuk itu masih diperlukannya pemberian terapi antihipertensi pada pasien CAPD untuk dapat mencapai target kontrol tekanan darah untuk pasien ESRD.

Pada penelitian ini pola terapi hipertensi pada pasien ESRD berbeda dengan algoritma terapi hipertensi untuk pasien ESRD yang dirujuk pada K/DOQI, NKF, dan *guideline* lainnya. Dimana, pada algoritma tersebut menunjukkan ACEi atau ARB sebagai *firstline* terapi, kemudian diikuti dengan kombinasi antara CCB dengan ACEi/ARB. Namun pada penelitian ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan CCB adalah



agen antihipertensi yang paling banyak digunakan diikuti dengan alpha-2 adrenergik agonis. Sedangkan ACEi / ARB merupakan agen antihipertensi terbanyak selanjutnya.

Baik pada pasien ASKES dan JAMKESMAS yang paling banyak digunakan adalah golongan CCB seperti amlodipin, nifedipine, dan diltiazem yaitu sebesar 28% dan 31%. CCB berhubungan dengan vasodilatasi sistemik yang disebabkan oleh hambatan masuknya ion Ca ke dalam *L-type Calcium Channel* pada membran sel (Wright *et al.*, 2002). CCB memang banyak diresepkan pada pasien ESRD karena menunjukkan keefektifan menjaga level GFR dibandingkan dengan agen antihipertensi yang lain seperti ACEi dan diuretik (Juli'an *et al.*, 2005). Secara farmakokinetik CCB juga tidak mengalami perubahan dengan adanya gagal ginjal. Oleh karena itu tidak perlu adanya penyesuaian dosis berdasarkan tingkat fungsi ginjal (Sica *et al.*, 2003). Beberapa studi menunjukkan bahwa *nondihydropiridine* CCB dan *dihydropiridine* CCB berhubungan dengan penurunan semua resiko dan *cardiovascular mortality* (Griffith *et al.*, 2003). CCB memiliki sifat terapeutik potensial pada pasien dialysis yang memiliki resiko tinggi hipertensi dan LVH yaitu dengan merelaksasi otot polos pembuluh darah, mengontrol tekanan darah, menurunkan denyut jantung dan kontraktilitas serta menurunkan LVH (Kestenbaum, 2002). Baru-baru ini dari Intervensi sebagai Tujuan dalam Pengobatan Hipertensi, *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, and *African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)* pada kesimpulannya menunjukkan bahwa pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal atau ESRD, CCB adalah obat antihipertensi yang sangat efektif baik digunakan sendiri maupun kombinasi dengan ACEi atau ARB.

Beberapa studi menunjukkan agen CCB seperti diltiazem dan verapamil menunjukkan keefektifannya sebagai anti-proteinuria dan renoprotektor dibandingkan

dengan dihidropiridine (Locatelli *et al.*, 2004). Namun ada penelitian ini klas CCB baik yang *nondyhidropiridine* dan *dyhidropiridine* sama-sama banyak digunakan. Nifedipin dapat mengurangi lonjakan fibrinogen dan faktor von willebrand yang diproduksi oleh pemberian terapi erythropoetin pada pasien ESRD (Kestenbaum, 2002). Selain itu amlodipine juga menunjukkan efek yang lebih baik dibandingkan dengan ACEi pada pasien dengan absen proteinuria, sehingga CCB menjadi *firstline* terapi pada pasien yang tidak mengalami proteinuria dan albuminuria (Wright *et al.*, 2002)

Selain CCB, pada pasien ASKES yang banyak digunakan adalah golongan ARB (24%). ARB dan ACEii bekerja dengan menghambat angiotensin-induce vasokonstriksi pada afferen arteri pada mikrosirkulasi glomerular (Dipiro *et al.*, 2008). Hambatan ini akan menyebabkan penurunan tekanan intraglomerular dan proteinuria, maka dari itu ACE dan ARB menjadi *first-line* untuk pasien dengan progressif CKD dan proteinuria. ACEi hanya menghambat angiotensinogen yang dihasilkan melalui RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System). Sedangkan ARB menghambat angiotensinogen II dari semua jalan yaitu RAAS dan *chymase*. ARB mempunyai efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan ACEi karena tidak menginduksi bradikinin. Beberapa kontrol studi menunjukkan bahwa kedua agen antihipertensi tersebut efektif menurunkan progresifitas gagal ginjal pada pasien gagal ginjal diabetik ataupun nondiabetik (Faucis *et al.*, 2008).

Golongan alpha-2 adrenergik agonist yaitu clonidine menjadi agen antihipertensi terbanyak selanjutnya setelah CCB pada pasien JAMKESMAS dengan prosentase sebesar 27,6%. Clonidine digunakan secara luas pada pasien ESRD dengan hipertensi yang tidak merespon dengan pemberian ACEi, CCB, atau  $\beta$ -blocker maupun dengan dialysis yang adekuat (Dipiro, 2008). Alpha-2 adrenergik agonist



(clonidine) bekerja di otak dengan menghambat aliran adrenergik dari batang otak. Hasil hambatan aliran simpatikus ini adalah penurunan *cardiac output* dan *peripheral resistance* sehingga menurunkan tekanan darah. Bagaimanapun penggunaan clonidine pada pasien ESRD dapat menyebabkan hipotensi yang buruk selama dialisis yang diinduksi oleh pemindahan cairan dialisis. Untuk itu diperlukan monitoring selama penggunaan terapi ini (Dipiro, 2008).

Pola terapi antihipertensi yang digunakan oleh pasien digolongkan berdasarkan jumlah obat antihipertensi yang digunakan. Pola terapi antihipertensi tersebut adalah terapi dengan 1 obat, 2 obat, 3 obat, dan  $\geq 4$  obat. pada pasien ASKES pola terapi dengan dua agen antihipertensi adalah yang paling banyak. Sedangkan pada pasien JAMKESMAS pola terapinya relatif sama.

Penggunaan obat antihipertensi pada pasien ASKES maupun JAMKESMAS seharusnya sesuai dengan formularium yang ada. Untuk pasien ASKES formularium yang digunakan adalah DPHO sedangkan untuk pasien JAMKESMAS adalah formularium untuk JAMKESMAS yang berdasarkan KepMenKes. Namun dari penelitian ini dapat diketahui bahwa pasien tidak hanya menggunakan obat yang ada pada formularium. Pasien juga menggunakan obat yang berada diluar formularium dengan cara membeli sendiri dengan biaya sendiri atau dalam artian tidak ditanggung oleh dana ASKES dan JAMKESMAS.

Untuk hasil pengukuran rata-rata kontrol tekanan darah menunjukkan pada penelitian ini, pasien yang dapat mencapai target kontrol tekanan darah yaitu  $\leq 130/80$ mmHg secara keseluruhan ada 36,36% dari 22 pasien ASKES dan JAMKESMAS. Jumlah ini lebih besar daripada studi yang dilakukan sebelumnya yaitu sebesar 26,7% (Webb *et al.*, 2009). Prosentase pasien yang dapat mencapai target

kontrol tekanan darah pada penelitian ini sebagian besar berasal dari pasien JAMKESMAS dimana 54,54 % atau 7 dari 11 pasien JAMKESMAS dapat mencapai tekanan darah  $\leq 130/80$ mmHg. Dan untuk pasien ASKES hanya 18,18% atau 2 dari 11 pasien yang dapat mencapai target tekanan darah tersebut.

Dari data yang didapat juga menunjukkan bahwa secara keseluruhan pasien ESRD JAMKESMAS mempunyai tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien ASKES yaitu sebesar  $134,85\text{mmHg} \pm 23,23$  (mean $\pm$ SD) untuk sistolnya dan untuk tekanan darah diastolnya adalah  $80,00\text{mmHg} \pm 11,22$  (mean $\pm$ SD). Sedangkan hasil pasien ASKES adalah  $148,33\text{mmHg} \pm 16,58$  (mean $\pm$ SD) untuk sistole dan untuk rata-rata tekanan darah diastolnya adalah  $85,45\text{mmHg} \pm 12,01$  (mean $\pm$ SD).

Perbedaan tekanan darah tersebut kemungkinan bisa terjadi karena adanya perbedaan pola terapi antihipertensi yaitu dimana pasien ASKES pola terapi yang digunakan paling banyak adalah golongan CCB dan ARB sedangkan pada pasien JAMKESMAS pola terapi yang paling banyak digunakan adalah golongan CCB dan Alpha 2-adrenergik. Dimana alpha 2-adrenergik agonis mempunyai efek samping dapat menyebabkan hipotensi yang buruk. Dan hal tersebut dapat dilihat pada hasil kontrol tekanan darah beberapa pasien JAMKESMAS yang  $<100/70$ mmHg. Selain perbedaan pola terapi perbedaan konsentrasi cairan dialisis yang mengandung gula sebagai agen osmotik yang digunakan pada pasien ASKES dan JAMKESMAS juga dapat memberikan pengaruh yang besar terhadap hasil kontrol tekanan darah. Dimana pada pasien ASKES banyak menggunakan cairan dialisis 1,5%. Sedangkan pada pasien JAMKESMAS banyak menggunakan cairan dialisis yang 2,5%. Pada dasarnya, prinsip dari CAPD adalah difusi dan osmosis. Difusi disini adalah perpindahan dari



konsentrasi tinggi pada plasma karena banyak mengandung toksin dan uremik ke konsentrasi yang lebih rendah pada cairan dialisis. Sedangkan osmosis dipengaruhi oleh perbedaan tekanan osmotik pada cairan dialisis yang mengandung glukosa (hipertonik) dengan cairan plasma (hipotonik). Perbedaan tekanan osmotik tersebut akan menyebabkan air akan berpindah ke cairan dialisa yang disebut dengan ultrafiltrasi. Perpindahan cairan pada CAPD dipengaruhi oleh: kualitas membran, ukuran dan karakteristik larutan, dan volume dialisat

Perbedaan konsentrasi cairan dialisat yang digunakan oleh pasien JAMKESMAS dan ASKES menyebabkan perbedaan jumlah output yang keluar dimana jika konsentrasi glukosa yang digunakan semakin tinggi maka jumlah cairan yang diabsorpsi akan semakin banyak. Akibatnya, terjadi peningkatan jumlah output cairan pada pasien JAMKESMAS dibandingkan dengan pasien ASKES yang berdampak pada tekanan darah yang lebih rendah. Meskipun peningkatan tonisitas akan menyebabkan meningkatnya ultrafiltrasi, namun ini juga akan berdampak pada meningkatnya komplikasi yang berhubungan dengan *intake* glukosa (Holmes, 2006).

Selain faktor pola terapi dan perbedaan cairan dialisa yang digunakan, faktor rata-rata perbedaan usia antara pasien ASKES (54 tahun) dan JAMKESMAS (47,5 tahun) kemungkinan juga memberikan andil terhadap hasil kontrol tekanan darah dimana semakin tua usia pasien maka tekanan darahnya juga relatif lebih tinggi. Hal ini disebabkan oleh *vascular stiffness*. Faktor perancu lain seperti perbedaan pola hidup yang meliputi diet garam, pembatasan masukan cairan, residual urin dan tingkat stres yang pada penelitian ini tidak diamati juga dapat mempengaruhi hasil tekanan darah pada pasien CAPD.

Untuk hasil kontrol tekanan darah berdasarkan pola banyaknya antihipertensi yang digunakan. Pada pasien dengan dua obat antihipertensi mempunyai nilai kontrol tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan dengan pola terapi antihipertensi yang lain baik dari pasien ASKES maupun JAMKESMAS yaitu  $141,20\text{mmHg} \pm 13,95$  dan  $117,50\text{mmHg} \pm 15,79$  (Mean $\pm$ SD) untuk tekanan darah sistolenya. Sedangkan untuk tekanan darah distolenya adalah  $78,80\text{mmHg} \pm 13,66$  dan  $69,50\text{mmHg} \pm 12,02$  (Mean $\pm$ SD). Dan untuk nilai rata-rata tekanan darah yang paling tinggi baik pada pasien ASKES dan JAMKESMAS terdapat pada pasien dengan pola terapi  $\geq 4$  obat yaitu  $185,5\text{mmHg}$  dan  $159,78\text{mmHg} \pm 12,37$  (Mean $\pm$ SD) untuk sistolenya. Sedangkan untuk tekanan darah diastolenya adalah  $105,83\text{mmHg}$  dan  $83,33\text{mmHg} \pm 8,62$ . Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh *stage* hipertensi yang diderita pasien sejak awal. Dimana pada penelitian ini merupakan penelitian prospektif sehingga tidak dilihat tekanan darah pasien sejak awal apakah memang sudah relatif tinggi atau relatif rendah. Sehingga hasil kontrol tekanan darah ini tidak dapat disimpulkan hanya karena pengaruh dari jumlah obat antihipertensi yang digunakan saja, namun juga perlu diperhatikan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi terhadap hasil kontrol tekanan darah yang pada penelitian ini tidak diamati secara menyeluruh.