

Efektivitas Penggunaan Antihipertensi Pada Pasien Diabetik Nefrotik

Anisa Dwirizky Abdullah¹, Nurpatwa Wilda Ningsi², Riska Mayangsari³, Aulia Rahmi Latif⁴

¹Universitas Sulawesi Barat, Majene, Indonesia
^{2,3,4}Universitas Sulawesi Barat, Majene, Indonesia
anisadwirizky.abdullah@unsulbar.ac.id

Abstract: *Nephropathy diabetic is a microvascular complication of diabetes, which can lead to end-stage renal disease (ESRD) in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. Management of hypertension in ND significantly contributes reducing effect of cardiovascular morbidity and mortality, as well as inhibiting the development of kidney damage. This study was an analytical observational study with prospective and retrospective cohort design using comparative study between amlodipine, the combination of amlodipine valsartan and the combination of amlodipine telmisartan in ND at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar which aimed to obtain a comparison of treatment effectiveness. Treatment's effectivity was measured based on the average decrease in blood pressure while the quality of life in cost utility analysis was measured by the Short Form-36 (SF-36). Sampling was done by purposive sampling technique and obtained 62 samples. The results showed that the combination amlodipine valsartan had better effectiveness than using amlodipine-valsartan and amlodipine alone in reducing systolic blood pressure and diastolic blood pressure for nephropathy diabetic.*

Keywords: *Hypertension, Nephropathy diabetic, blood pressure*

Abstrak: Diabetik nefrotik merupakan komplikasi mikrovaskular dari diabetes, yang dapat mengakibatkan end-stage renal disease baik pada penderita DM tipe 1 maupun tipe 2. Manajemen pengobatan hipertensi pada pasien penyakit ginjal diabetik memberikan kontribusi yang cukup signifikan terhadap penurunan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, serta menghambat perkembangan kerusakan ginjal. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif dan prospektif dengan melakukan studi perbandingan antara penggunaan amlodipin, kombinasi amlodipin valsartan dan kombinasi amlodipin telmisartan pada pasien nefrotik diabetik di RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar yang bertujuan untuk mendapatkan perbandingan efektivitas pengobatan hipertensi pada pasien nefropati diabetik. Efektivitas pengobatan diukur berdasarkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik sedangkan kualitas hidup dengan menggunakan kuesioner SF-36. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik purposive sampling dan diperoleh 62 sampel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa efektivitas penurunan tekanan darah pada pasien yang mengkonsumsi kombinasi amlodipin valsartan lebih baik dibandingkan penggunaan obat amlodipin tunggal dan kombinasi amlodipin telmisartan baik dalam menurunkan tekanan darah sistolik maupun tekanan darah diastolik pada pasien nefropati diabetik.

Kata kunci: Hipertensi, Nefropati diabetik, tekanan darah

Pendahuluan

Diabetik nefrotik merupakan komplikasi mikrovaskular dari diabetes, yang dapat mengakibatkan gagal ginjal kronis dan menjadi penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas pada pasien DM tipe 1 maupun tipe 2. Tanda klinis dari diabetik nefrotik termasuk peningkatan ekskresi albumin urin dan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang terjadi bersamaan dengan peningkatan tekanan darah, yang pada akhirnya menyebabkan gagal ginjal stadium akhir. (Giunti et al,2006)

Diabetik nefrotik ditandai dengan hipertensi, albuminuria progresif, glomerulosklerosis, dan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang nantinya dapat menyebabkan ESRD. Hipertensi pada penderita diabetes didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg. Risiko gagal ginjal kronik lebih tinggi pada pasien dengan diabetes tipe 1 (DM1) dibandingkan diabetes tipe 2 (DM2), namun tingkat kejadian ginjal diabetik pada pasien DM2 lebih tinggi. Diabetes yang dilaporkan berhubungan dengan prevalensi CKD yaitu 8,9% (tahap I), 12,8% (tahap II), 19,4% (tahap III), dan 2,7% (kombinasi tahap IV dan V); Rasio keseluruhan terjadinya CKD pada pasien diabetes adalah 2,51 (CI 2,07-3,05). (Buren, 2011)

Pada penderita DM tipe 2, hipertensi biasanya muncul sebelum terjadi gangguan pada ginjal. Dalam satu penelitian, 58% pasien DM2 yang baru didiagnosis (tanpa proteinuria) telah menderita hipertensi, dalam penelitian lainnya menunjukkan 70% dari pasien DM2 menderita hipertensi. Lamanya pasien menderita diabetes tidak meningkatkan kejadian hipertensi, meski terjadi gangguan fungsi ginjal. Hipertensi menyebabkan perkembangan lebih lanjut penyakit ginjal dan berkontribusi terhadap peningkatan kejadian penyakit kardiovaskular.

Tujuan utama dalam pengobatan Diabetik nefrotik adalah pengobatan hipertensi dan pengurangan albuminuria. Aktivasi dari sistem angiotensin-aldosteron memiliki peranan penting dalam patofisiologi gagal ginjal kronik. Penghambat Angiotensin-converting-enzyme (ACE inhibitor) dan Angiotensin Receptor Blocker (ARB) dapat mengurangi tekanan intraglomerular dengan cara menghambat angiotensin II. Obat ini juga memiliki efek dalam mengurangi proteinuria. Selain itu, ACE inhibitor memiliki sifat renoprotektif yang sebagian disebabkan oleh efek hemodinamik dan nonhemodinamik dari obat ini (Edgar, 2011).

Metode

Penelitian ini dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo dengan metode observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif untuk melihat profil pengobatan antihipertensi pada pasien nefropati diabetik. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap nefropati diabetik di RSUP Wahidin Sudirohusodo

Instrumen penelitian untuk analisis farmakoekonomi penggunaan Amlodipin, kombinasi amlodipine valsartan, dan kombinasi amlodipine telmisartan pada pasien nefropati diabetik di instalasi rawat inap RSUP Wahidin Sudirohusodo. Pengumpulan data secara observasi dan telaah dokumen (rekam medik) berupa informasi umum seperti usia, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, pekerjaan, serta kondisi klinis pasien.

Pengukuran kualitas hidup menggunakan kuisioner SF-36 (Short Form-36). Kuisioner SF-36 adalah kuisioner yang dapat digunakan untuk pengukuran kualitas hidup, yang mengukur 8 kriteria kesehatan, yaitu fungsi fisik, keterbatasan peran karena kesehatan fisik, rasa sakit atau

nyeri, persepsi kesehatan secara umum, vitalitas, fungsi sosial, peran keterbatasan karena masalah emosional, dan kesehatan psikis.

Hasil dan Pembahasan

1. Distribusi Pasien berdasarkan Umur

Dari data hasil penelitian, distribusi pasien berdasarkan umur pada penelitian ini dibagi menjadi enam kelompok. Tabel 1 menunjukkan distribusi pasien berdasarkan umur. Dalam penelitian ini, subjek penelitian dibagi menjadi enam kategori umur. Rerata umur yang diperoleh pada kelompok amlodipin tunggal yaitu 48,56 tahun dengan nilai simpangan baku $\pm 10,821$. Pada kelompok kombinasi amlodipin valsartan diperoleh rerata umur 51,63 dan simpangan baku $\pm 5,99$. Pada kelompok sampel kombinasi amlodipine dan telmisartan, rerata umur yang diperoleh yaitu 52,60 dan simpangan baku $\pm 11,951$.

Tabel 1. Distribusi Pasien berdasarkan Umur pada Kelompok Obat Amlodipin, Kombinasi Amlodipin Valsartan, dan Kombinasi Amlodipin Telmisartan

Kategori Umur	Obat						Total	
	Amlodipin		Amlodipin + Valsartan		Amlodipin + Telmisartan			
	n	%	n	%	n	%	n	%
22-29	3	6	0	0	2	4	5	10
30-37	2	4	0	0	0	0	2	4
38-45	6	12	2	4	1	2	9	18
46-53	7	14	4	8	4	8	15	30
54-61	7	14	2	4	4	8	13	26
62-69	2	4	0	0	4	8	6	12
Total	27	54	8	16	15	30	50	100

Keterangan : n = jumlah

Angka kejadian tertinggi terdapat pada kategori umur 46-53 tahun dan 54-61 tahun dengan persentase 14% pada kelompok amlodipine, 8% pada kelompok kombinasi amlodipine valsartan dan 8% pada kelompok kombinasi amlodipin telmisartan. Dari data yang telah dipaparkan, dapat dilihat hubungan peningkatan umur terhadap tingkat prevalensi hipertensi. Prevalensi hipertensi meningkat bersamaan dengan bertambahnya umur pada semua ras dan kelompok gender (Lukito AA., et al., 2015.) dan peningkatan signifikan terjadi pada umur di atas 55 tahun (Dipiro, et al., 2008). Tekanan sistolik terus meningkat sampai umur 80 tahun dan tekanan darah diastolik terus meningkat sampai umur 55-60 tahun, kemudian berkurang secara perlahan atau bahkan menurun. Pada usia lanjut arteri besar kehilangan kelenturannya dan menjadi kaku, sehingga arteri tidak dapat mengembang pada saat jantung memompa darah melalui arteri tersebut. Karena itu darah pada setiap denyut jantung dipaksa untuk melalui pembuluh yang sempit daripada biasanya dan mengakibatkan naiknya tekanan darah (Kabo, Page | 482

2011). Tingginya insidensi hipertensi pada pasien lanjut usia yang berumur di atas 60 tahun disebabkan faktor penuaan menjadi salah satu prognosis yang berpengaruh pada perkembangan hipertensi. Hal ini disebabkan fungsi fisiologis tubuh cenderung menurun dan merupakan pengaruh degenerasi yang terjadi sejalan dengan penambahan usia (Zuraidah dkk, 2012; Faramitha dkk, 2017).

Tabel 2. Efektivitas Kelompok Obat dalam menurunkan Tekanan Darah

Tekanan Darah	Amlodipin	Kombinasi Amlodipin Valsartan	Kombinasi Amlodipin Telmisartan	P
Sistolik (mmHg)	26.09	30.38	21.83	0.383
Diastolik (mmHg)	25.74	34.81	20.10	0.062

Keterangan : Data ditampilkan dalam bentuk rata-rata; Menggunakan uji statistik *Kruskal Wallis*. Jika nilai $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan yang signifikan.

Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa kelompok obat kombinasi amlodipin valsartan dapat menurunkan tekanan darah sistolik lebih besar dibanding kelompok obat amlodipin tunggal dan kombinasi amlodipin telmisartan. Untuk melihat signifikansi efektivitas masing-masing kelompok, dilakukan uji normalitas. Berdasarkan hasil uji normalitas, diperoleh nilai $p < 0,05$ pada kelompok kombinasi amlodipin telmisartan yang artinya data tidak berdistribusi normal sehingga dilanjutkan dengan melakukan uji non parametrik yaitu uji statistik *Kruskal Wallis* dan didapatkan nilai $p = 0,383$. Berdasarkan nilai dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok dalam menurunkan tekanan darah sistolik.

Hasil yang berbeda didapatkan oleh Bekki H, et al tahun 2010. Bekki H, et al melakukan pemeriksaan pada pasien hipertensi yang tidak terkontrol dengan penggunaan kombinasi terapi amlodipin 5 mg dan valsartan 80 mg atau candesartan 8 mg, yang dilihat adalah penurunan tekanan darah yang dapat dicapai dengan beralih ke kombinasi terapi amlodipin 5 mg dengan telmisartan 40 mg. Hasil penelitiannya menunjukkan tekanan darah menurun dari 143,7 / 82,3 mmHg menjadi 135,4 / 77,5 mmHg pada 12 minggu dan menunjukkan bahwa terapi kombinasi telmisartan dengan amlodipin lebih bermanfaat daripada kombinasi terapi valsartan atau candesartan dengan amolodipin untuk mengendalikan tekanan darah.

Miura S dkk (2012) meneliti bahwa kombinasi terapi antihipertensi golongan ARB dan CCB adalah kombinasi yang sinergis. Kombinasi terapi ARB dan CCB juga dapat membantu mengurangi efek samping dalam penggunaan CCB secara monoterapi yaitu edema. Philipp et al (2007) melaporkan bahwa angka kejadian edema perifer pada pasien hipertensi yang menggunakan kombinasi ARB dan CCB berkurang menjadi 5,4 % dibandingkan jika hanya menggunakan monoterapi CCB.

Kombinasi dua atau lebih obat antihipertensi dapat dilakukan untuk mencapai target tekanan darah. Hal ini juga bermanfaat untuk memperlambat perkembangan penyakit ginjal dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Salah satu pilihan utama antihipertensi yang digunakan untuk pasien dengan penyakit ginjal yaitu menggunakan inhibitor renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Berdasarkan data kinis terbaru, kombinasi RAAS dan CCB memiliki lebih banyak manfaat kardivaskuler (Palmer, 2010). Sedangkan penelitian lainnya menyatakan bahwa penambahan ACEi atau ARB pada terapi dapat dilakukan untuk penurunan tekanan darah lebih lanjut (Koda Kimble, 2013).

ARB dan amlodipin mengurangi peningkatan tekanan darah melalui mekanisme komplementer yang sinergis. ARB sangat efektif sebagai reseptor angiotensin II tipe 1, yang memblokir efek buruk dari angiotensin II seperti vasokonstriksi, pelepasan katekolamin dari medula adrenal, sekresi aldosteron, dan proliferasi sel. Sedangkan amlodipin, berikatan dengan situs transmembran pada saluran kalsium tipe L dalam jantung dan sel otot polos, sehingga menghambat atau memblokir masuknya ion kalsium. Blokade atau penutupan kanal kalsium menyebabkan berkurangnya kadar kalsium intraseluler sehingga menurunkan kekuatan kontraksi otot jantung. Efek amlodipin pada pembuluh darah adalah vasodilatasi sehingga terjadi penurunan tekanan darah. Secara monotetapi, telmisartan dan amlodipin berbeda dalam hal profil farmakokinetik, tingkat penyerapan, volume distribusi, dan metabolisme (Billecke SS dan Marcovitz PA, 2013). Telmisartan memiliki struktur benzimidazole (Farsang, 2011), sedangkan valsartan memiliki struktur tetrazolobipheyl (Abraham, 2015).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa Penggunaan obat kombinasi amlodipin valsartan memiliki efektivitas lebih baik dibandingkan penggunaan obat amlodipin tunggal dan kombinasi amlodipin telmisartan baik dalam menurunkan tekanan darah sistolik maupun tekanan darah diastolik pada pasien nefropati diabetik.

Referensi

- Al-Sayed N.A., Gao, T., Wells, B.J., Yu, C. 2013. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce Albuminuria more Than Angiotensin Receptor Blockers In Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrine Practice*. 19:579-586.
- Bekki, H, Yamamoto, K., Sone, M., Homma, T., Nakata, M., Nohara, M., Fukami, K., Okuda, S., and Yamagishi, S.. 2010. Efficacy of Combination Therapy with Telmisartan plus Amlodipin in Patients with Poorly Controlled Hypertension. *Oxydative Medicine and Cellular Longevity*. 3:5. 342-346.
- Billecke, SS dan Marcovitz PA. 2013. Long-term Safety and Efficacy of Telmisartan/Amlodipin single Pill Combination in the Treatment of Hypertension. *Vascular Health and Risk Management*; 9:95-104.
- Buren, P.N.V dan Toto, R. 2011. Hypertension in Diabetik Nephropathy : Epidemiology, Mechanisms, and Management. *Adv Chronic Kidney*. 18(1) : 28-41

- DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G, and Posey L.M.. 2008. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 7th ed.* United State of America : Mc Graw – Hill.
- Edgar, Lesley et al. "ACE inhibitors for the treatment of hypertension drug selection by means of the SOJA method." *Reviews on recent clinical trials* vol. 6,1 (2011): 69-93. doi:10.2174/157488711793980156
- Giunti S, Barit D, Cooper M.E. 2006. Mechanism of Diabetic Nephropathy: Role of Hypertension. *Hypertension*. 48:519-526.
- Goyal J, Khan ZY, Upadhyaya P, Goyal B, Jain S. 2014. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. *J Clin Diagn Res*. Jun;8(6):HC08-11. doi: 10.7860/JCDR/2014/9352.4500.
- Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, and Parving HH. 2003. Addative Effect of ACE Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockade in Type 1 Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy. *Journal of American Society of Nephrology*. 14 : 992-999.
- Koda-Kimble. 2013. *Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs, 10th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Lee, Y.J., Cho S, Kim SR, et al. 2011. Effect of losartan on proteinuria and urinary angiotensinogen excretion in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J*. 87:664-669.
- Miura S dan Saku S. Efficacy and Safety of Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker/Calcium Channel Blocker Combination Therapy for Hypertension: Focus on a Single-pill Fixed-dose Combination of Valsartan and Amlodipine. *The Journal of International Medical Research*. 2012; 40:1–9
- Satirapoj B., Adler S. G. 2015. Prevalence and management of diabetic nephropathy in western countries. *Kidney Diseases* ;1(1):61–70. doi: 10.1159/000382028
- Zuraidah, Maksuk & Nadi Apriliadi. (2012). Analisis Faktor Risiko Penyakit Hipertensi Pada Masyarakat Di Kecamatan Kemuning Kota Palembang Tahun 2012. Politeknik Kesehatan Palembang : Palembang