

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Pendahuluan

Penyakit ginjal kronis (PGK) atau *chronic kidney disease* adalah kelainan pada struktur atau fungsi ginjal, yang muncul selama 3 bulan atau lebih. Penyakit ini diklasifikasikan berdasarkan penyebab penyakit ginjal, penilaian laju filtrasi glomerulus, dan tingkat albuminuria setidaknya selama periode 3 bulan. Seorang pasien diklasifikasikan dengan penyakit ginjal kronis stage 5 ketika laju filtrasi glomerulus dibawah  $15 \text{ mL}/\text{menit}/1,73 \text{ m}^2$  ( $<0,14 \text{ mL}/\text{s}/\text{m}^2$ ) (Hudson *et al.*, 2020).

Terdapat 697,5 juta kasus penyakit ginjal kronis secara global pada tahun 2017. Di tahun yang sama, prevalensi penyakit ginjal kronis diperkirakan sebanyak 9,1% pada populasi dunia. Dengan PGK stage 1-2 sebesar 5%, stage 3 sebanyak 3,9%, stage 4 sebesar 0,16%, stage 5 sebesar 0,07%, dialisis sebanyak 0,041%, dan transplantasi ginjal sebesar 0,011% (Bikbov *et al.*, 2020). Di Amerika Serikat, sejak tahun 1900 hingga 2018, terjadi peningkatan jumlah pasien PGK stadium akhir. Pada tahun 2018, terjadi peningkatan insiden sebesar 2,3% dibandingkan tahun 2017 (United States Renal Data System, 2020). Menurut Riskesdas 2018, prevalensi penyakit ginjal kronis di Indonesia sebesar 0,38% berdasarkan diagnosis dokter padapenduduk berusia 15 tahun keatas. Dengan kelompok umur 65-74 tahun memiliki prevalensi terbesar yaitu 0,82%, diikuti kelompok usia 75 tahun keatas dan usia 55-64 dengan prevalensi 0,75% dan 0,72%.

Manifestasi klinik akibat penyakit ginjal kronis antara lain hipertensi, anemia, asidosis metabolik, gangguan metabolisme mineral dan tulang termasuk abnormalitas pada hormon paratiroid, hiperfosfatemia,

hipokalsemia, defisiensi vitamin D dan abnormalitas tulang (Hudson *et al.*, 2020). PGK merupakan faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskular, dan adanya hipertensi pada pasien PGK meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular terutama ketika terdapat proteinuria (Whelton *et al.*, 2018).

Pada pasien PGK, tekanan darah meningkat karena beberapa mekanisme yaitu kelebihan volume, aktivitas berlebih saraf simpatik, retensi garam, disfungsi endotel, dan perubahan pada sistem hormonal yang mengatur tekanan darah. Peningkatan aktivitas dari RAAS (*renin-angiotensin aldosterone System*) menyebabkan terjadi penurunan aliran darah di *peritubular capillaries downstream of sclerosed glomeruli*. Akibat dari penurunan ini adalah hipersekresi renin pada glomerulus pada area tersebut sehingga terjadi peningkatan kadar sirkulasi angiotensin II. Angiotensin II memiliki efek vasokonstriksi langsung yang meningkatkan resistensi vaskular sistemik dan tekanan darah (Ku *et al.*, 2019)

Menurut KDIGO 2021 *Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure In Chronic Kidney Disease*, target tekanan darah sistolik yang disarankan bagi pasien hipertensi dengan PGK adalah dibawah 120 mmHg. Perubahan gaya hidup dianjurkan, terutama pembatasan natrium yang diharapkan dapat efektif membantu menurunkan tekanan darah pada pasien. Pilihan terapi farmakologi lini pertama bagi pasien hipertensi dengan PGK adalah penghambat RAS (*Renin-angiotensin system*) yaitu *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) dan *angiotensin II receptor antagonist blocker* (ARB). Pemberian terapi menggunakan CCB (*Calcium Channel Blocker*) dapat dijadikan sebagai pilihan kedua bila terapi menggunakan lini pertama tidak efektif atau terdapat kontraindikasi.

Dalam sebuah *systematic review* dan meta analisis yang membandingkan efek penggunaan CCB dengan ACEi dan ARB pada pasien

hipertensi dan PGK stage 3 hingga 5 dan dialisis, diperoleh hasil bahwa CCB memiliki efek yang sama dalam menurunkan tekanan darah dengan penghambat RAS. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada laju filtrasi glomerulus dan perubahan ekskresi protein urin pada penggunaan CCB dan ACEi (Lin *et al.*, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa CCB memberikan efek yang positif saat digunakan oleh pasien PGK.

Pemberian terapi kombinasi CCB dengan ACEi atau ARB dapat menurunkan tekanan darah lebih besar dibandingkan penggunaan monoterapi. Penggunaan ACEi atau ARB memiliki efek perlindungan terhadap ginjal dengan menurunkan tekanan intraglomerular (Sinha and Agarwal, 2019). Pemakaian kombinasi antihipertensi selain memiliki mekanisme penurunan tekanan darah yang lebih bervariasi namun juga memberikan dampak pada ginjal pasien PGK.

CCB dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu CCB-dihidropiridin dan CCB- nondihidropiridin. Kedua golongan ini memiliki efek vasodilatasi, namun efek vasodilatasi CCB nondihidropiridin (verapamil dan diltiazem) lebih lemah daripada senyawa dihidropiridin (Tjay dan Rahardja, 2015). Pada dosis klinis, vasodilatasi menghasilkan peningkatan refleksi tonus simpatis yang menyebabkan takikardia ringan dan melawan efek inotropik negative ringan. Amlodipin termasuk dalam golongan CCB dihidropiridin dan memiliki durasi kerja yang lama sehingga menghasilkan takikardia lebih sedikit daripada nifedipine (Neal, 2016).

Generasi ketiga dari CCB dihidropiridin ini memiliki sifat lipofilik dan bekerja dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam otot polos pembuluh darah sel dan sel miokard, yang menghasilkan penurunan resistensi pembuluh darah perifer. Obat ini diindikasikan untuk pengobatan hipertensi dan angina. Pemberian amlodipin biasanya sekali sehari karena memiliki waktu paruh yang panjang dan hal ini memberikan keuntungan dalam

kepatuhan pasien. Amlodipin memiliki bioavailabilitas 60% hingga 80% dan dimetabolisme di hati. Amlodipin juga memiliki ikatan yang tinggi dengan protein dan dosisnya tidak dipengaruhi oleh disfungsi ginjal. (Fares *et al.*, 2016). Obat-obatan yang termasuk dalam golongan CCB-dihidropiridin yang tersedia di Indonesia adalah amlodipin, felodipine, nifedipine dan lercanidipine (Lukito dkk, 2021).

Saluran kalsium tipe L pada ginjal ditemukan di arteriol aferen, tubulus distal dan sel mesangial (Ohno *et al.*, 2021). Bila terjadi vasokonstriksi pada arteriol aferen, dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (Dalal *et al.*, 2022). Amlodipin yang bekerja pada saluran kalsium tipe L dapat menyebabkan vasodilatasi pada arteriol aferen yang dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus.

Studi klinis yang dilakukan oleh Okuda *et al* (2018) membandingkan penggunaan kombinasi perindopril-amlodipin dan perindopril-benidipin pada pasien hipertensi dengan PGK selama 24 bulan. Sebanyak 121 pasien diikutsertakan dalam penelitian ini dan dibagi menjadi 2 kelompok. Sebanyak 62 partisipan pada kelompok 1 menerima terapi perindopril (1 X 4 mg) peroral dan amlodipin (1 X 5 mg) peroral. Partisipan yang berada dalam kelompok 2 berjumlah 59 pasien menerima terapi perindopril (1 X 4mg) peroral dan benidipin (1 X 5 mg) peroral. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kedua kelompok mengalami penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah 6 bulan penggunaan terapi. Tekanan darah sistolik pada kelompok 1 mengalami penurunan dari 145,8 mgHg menjadi 128,2 mmHg dan pada kelompok 2 dari 146,7 mmHg menjadi 133,5 mmHg. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok 1 dan kelompok 2 dalam perubahan laju filtrasi glomerulus. Pada kelompok 1, rata-rata laju filtrasi glomerulus adalah 57,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup> dan pada akhir penelitian menjadi 56,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Rata-rata laju filtrasi glomerulus

kelompok 2 sebelum dan akhir penelitian adalah 58,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup> dan 59,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Penelitian lain yang membandingkan penggunaan amlodipin tunggal dan kombinasi amlodipin-enalapril pada pasien hipertensi dengan PGK stage 1-3 dengan jumlah partisipan sebanyak 50 pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama berisi 25 pasien menerima terapi amlodipin tunggal (1 X 5-10 mg) p.o. dan 25 pasien pada kelompok kedua menggunakan terapi amlodipin (1 X 5-10 mg) peroral dan enalapril (1 X 10-20 mg) p.o. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa baik terapi tunggal amlodipin maupun kombinasi amlodipin dan enalapril setelah 6 bulan penggunaan menurunkan tingkat laju ekskresi albumin urin. Tekanan darah sistolik dan diastolik pada kedua kelompok mengalami penurunan setelah 6 bulan diberi terapi. Pada kelompok 1 terjadi penurunan dari 148,92 mmHg dan 95,84 mmHg pada tekanan darah sistolik dan diastolik menjadi 123,72 mmHg dan 79,20 mmHg. Penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik juga terjadi pada kelompok 2 dari 151,56 mmHg dan 97,64 mmHg menjadi 116,00 mmHg dan 75,80 mmHg. Pada kelompok 1, terjadi peningkatan laju filtrasi ginjal sejak minggu pertama penggunaan hingga bulan ke 6. Sebelum diberikan terapi, laju filtrasi glomerulus adalah 68,12 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dan setelah 6 bulan penggunaan menjadi 89,75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Hal yang sama terjadi pula pada kelompok 2, terjadi peningkatan laju filtrasi glomerulus dari 59,74 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sebelum diberikan terapi menjadi 86,84 ml/min/1,73m<sup>2</sup> setelah 6 bulan terapi. Serum kreatinin kedua kelompok juga mengalami penurunan setelah 6 bulan digunakan. Pada kelompok 1 dari 1,46 mg/dl menjadi 1,06 mg/dl sedangkan kelompok 2 dari 2,03 mg/dl menjadi 1,41 mg/dl (Saker *et al.*, 2016).

Penggunaan amlodipin sebagai antihipertensi dapat menimbulkan beberapa efek samping. Pada evaluasi pemakaian amlodipin yang digunakan

oleh 172 pasien, sebanyak 83 pasien mengalami efek samping. Edema perifer adalah efek samping yang paling banyak terjadi. Konstipasi dan masalah pernapasan merupakan efek samping yang dialami lebih dari 20 pasien. Sebanyak 15 pasien mengalami pusing dan kurang dari 10 pasien mengalami efek samping berupa sakit punggung dan *flushing* (Malik *et al.*, 2019).

Dalam pemilihan terapi antihipertensi, seorang tenaga kesehatan diharapkan mampu memilih terapi yang tepat sesuai keadaan pasien. Pemilihan terapi perlu didukung dengan bukti-bukti ilmiah yang terpercaya agar terapi yang digunakan dapat efektif, efisien dan aman. Pustaka yang diperoleh tidak hanya dibaca namun perlu dianalisa secara baik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan efek samping penggunaan amlodipin pada pasien hipertensi dengan penyakit ginjal kronis melalui kajian pustaka. Parameter yang digunakan dalam menilai efektivitas adalah penurunan tekanan darah dan peningkatan laju filtrasi glomerulus.

## **1.2 Rumusan masalah**

1. Bagaimana kajian pustaka mengenai efektivitas penggunaan amlodipin pada pasien penyakit ginjal kronis dengan parameter tekanan darah dan laju filtrasi glomerulus?
2. Bagaimana kajian pustaka mengenai efek samping penggunaan amlodipin pada pasien penyakit ginjal kronis?

## **1.3 Tujuan penelitian**

Untuk mengkaji efektivitas meliputi penurunan tekanan darah dan peningkatan laju filtrasi glomerulus serta mengkaji efek samping pada pasien penyakit ginjal kronis.

#### **1.4 Manfaat penelitian**

1. Bagi institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi para mahasiswa, serta dapat dimanfaatkan sebagai sumber informasi dalam pemilihan terapi bagi pasien hipertensi dengan PGK.

2. Bagi tenaga kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai penggunaan terapi amlodipin pada pasien hipertensi dengan PGK dan dapat dimanfaatkan sebagai sumber informasi untuk pemilihan terapi pada pasien hipertensi dengan PGK.

3. Bagi pasien

Dapat membantu pasien mengetahui efektivitas dan efek samping penggunaan terapi amlodipin pada pasien hipertensi dengan PGK.

4. Bagi peneliti

Dapat meningkatkan pengetahuan mengenai pemilihan terapi pada pasien hipertensi dengan PGK dan hasil penelitian ini dapat digunakan untuk melakukan penelitian lanjutan yang berkaitan dengan pengobatan pada pasien hipertensi dengan PGK.