

**PERBANDINGAN EFEK RENOPROTEKTIF ANTARA
INDAPAMIDE DENGAN AMLODIPIN PADA
PENDERITA HIPERTENSI ESENSIAL**



NAJIRMAN

**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
PERJAN RS.Dr. M. DJAMIL PADANG
2002**

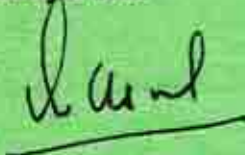
PERBANDINGAN EFEK RENOPROTEKTIF ANTARA INDAPAMIDE DENGAN AMLODIPIN PADA PENDERITA HIPERTENSI ESENSIAL

Oleh

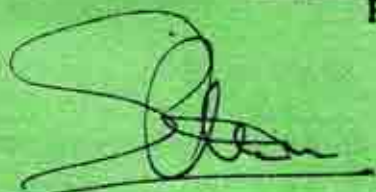
NAJIRMAN

Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna
memperoleh gelar Spesialis Ilmu Penyakit Dalam
pada Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Disetujui oleh



Dr.H.Jusman Dj, SpPD-KGH
Pembimbing



Prof.Dr.H.Saharman Leman, DTM&H, SpPD-KKV
Pembimbing



Dr.H.Syaiful Azmi, SpPD
Pembimbing

Menyetujui



Dr.H.Asman Manaf, SpPD-KE
KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK.UNAND



Prof.Dr.H.Syafril Syahbuddin, SpPD-KE
Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAND/PERJAN RS.Dr.M.Djamil Padang

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan pada Allah yang Maha Kuasa, karena hanya atas berkat rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan tulisan hasil laporan penelitian ini.

Makalah ini dibuat untuk memenuhi salah syarat dan merupakan tugas akhir dalam mengikuti pendidikan keahlian dibidang Ilmu Penyakit Dalam pada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr.M.Djamil Padang.

Dari berbagai penelitian di Indonesia didapatkan bahwa prevalensi hipertensi esensial di Indonesia sebesar 8,99%. Hipertensi esensial apabila tidak diobati atau dikontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi berupa kerusakan target organ, salah satu diantaranya adalah ginjal. Pada ginjal hipertensi awalnya menimbulkan peninggian tekanan intra glomerulus , mengakibatkan terjadinya kerusakan membran kapsula Bowman, sehingga terjadi kebocoran albumin kedalam urine. Albuminuria merupakan cermin telah terjadi kerusakan glomerulus dan merupakan tahap awal kerusakan ginjal. Apabila hal ini tidak dicegah maka proses tersebut dapat berlanjut menjadi kerusakan yang lebih parah dan akhirnya penderita jatuh pada gagal ginjal. Adanya albuminuria dalam jumlah kecil (mikroalbuminuria) pada saat sekarang ini dapat diketahui secara dini dengan melakukan pemeriksaan urine dengan menggunakan stik micral test.

Penatalaksanaan hipertensi saat ini tidak hanya sekedar untuk menurunkan tekanan darah sampai batas yang diinginkan, akan tetapi yang lebih penting lagi adalah obat tersebut bermanfaat mencegah/ memperbaiki kerusakan target organ. Kerusakan target

organ tersebut dapat dicegah/diperbaiki apabila masih pada tahap dini. Mikroalbuminuria merupakan petanda dini telah terjadi kerusakan ginjal (glomerulus), sehingga obat yang diberikan pada penderita hipertensi harus juga bersifat renoprotektif, disamping bermanfaat menurunkan tekanan darah.

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) telah merekomendasikan diuretik sebagai obat anti hipertensi tahap pertama. Indapamide merupakan salah satu diuretik dan dari bagai penelitian yang dilakukan di luar negeri membuktikan, disamping cukup efektif dalam menurunkan tekanan darah (sama efektifnya dengan amlodipin 5 mg), juga bersifat renoprotektif. Dengan demikian Indapamide digunakan untuk mencegah/ memperbaiki kerusakan ginjal tahap dini pada penderita hipertensi esensial. Untuk itu penulis tertarik dan menganggap perlu meneliti dan membandingkan obat indapamide tersebut dengan amlodipin dalam hal menurunkan tekanan darah dan memperbaiki mikroalbuminuria pada penderita hipertensi esensial.

Pada kesempatan ini izinkanlah penulis menyampaikan rasa terima kasih yang setulus-tulusnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan makalah akhir ini. Semoga Allah Yang Maha Kuasa memberi balasan sebagai amal ibadah.

Kepada yang terhormat Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Bapak direktur RSUP Dr.M.Djamil Padang penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya karena telah memberikan kesempatan pada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian dibidang Ilmu Penyakit Dalam pada institusi ini.

Ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya penulis sampaikan kepada yang terhormat Bapak Prof. Dr.H.Hanif, SpPD-KHOM yang telah banyak memberi petunjuk dan petunjuk serta semangat maupun dorongan kepada penulis selama mengikuti pendidikan keahlian ini.

Rasa hormat dan ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada Bapak Prof. Dr.H.Syafril Syahbuddin, SpPD-KE sebagai ketua bagian Penyakit Dalam yang telah memberikan petunjuk dan dorongan dan bimbingan sejak dari awal sampai akhir masa pendidikan ini.

Kepada yang terhormat Bapak Dr.H.Jusman Dj, SpPD-KGH, Bapak Prof.Dr.H.Saharman Leman, DtM&H, SpPD-KKV dan Dr.H.Syaiful Azmi, SpPD sebagai pembimbing dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang tak terhingga, yang dengan sabar memberi petunjuk dorongan serta bimbingan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas ini.

Kepada Bapak Dr.H.Asman Manaf, SpPD-KE sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam , penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya atas dorongan, petunjuk dan bimbingan selama mengikuti pendidikan ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat Bapak Prof Dr.Julius, SpPD-KGEH, Dr.Asri, SpPD, Dr.H.Nusirwan Acang, SpPD-KHOM, Dr.H.Zulkarnain Arsyad, SpPD-KP Dr.H.Nasrul Zubir SpPD-KGEH, Dr.H.Sayan Wongso, SpPD-KR (almarhum), Dr.H.Yerizal Karani, SpPD, Dr.H.Zaitul Wardana, DTM&H, SpPD, Dr.H.A.M.Hanif, SpPD ,MARS dan Dr.H.Eva Decroli, SpPD

atas semua dorongan dan petunjuk serta bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan ini.

Kepada rekan-rekan teman sejawat lainnya yang telah menyelesaikan maupun yang sedang mengikuti pendidikan keahlian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP Dr.M.Djamil Padang , penulis mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasama yang terjalin baik diantara kita selama ini.

Selanjutnya penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada yang terhormat :

1. Dr.H.Hafni Bachtiar, MPH beserta staf pada Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas atas bantuannya dalam menyelesaikan analisa statistik penelitian ini.
2. Dr.Azwar Nurdin, SpPK-K beserta staf Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr.M.Djamil Padang atas segala kemudahan yang diberikan pada penulis dalam pemeriksaan laboratorium untuk keperluan penelian ini.
3. Dr.H.Masrul Salim, M.Kes beserta staf Balai Laboratorium Kesehatan Padang yang telah bersedia membantu penulis dalam pemeriksaan laboratorium untuk penelitian ini.
4. Seluruh paramedis di poliklinik khusus Ginjal dan hipertensi serta poliklinik umum Penyakit Dalam RSUP Dr.M.Djamil Padang yang telah membantu penulis dalam penelitian ini.
5. Semua pihak yang telah ikut membantu penulis dalam penelitian dan penulisan makalah ini.

Rasa hormat dan terima kasih yang tidak terhingga untuk ayahanda almarhum dan ibunda tercinta yang tidak pernah bosan memberi semangat dan dorongan dan kasih sayang kepada penulis sehingga dapat mengikuti pendidikan dan menyelesaikan tugas makalah akhir ini dengan tenang. Semoga Allah yang Maha Kuasa memberikan imbalan pahala yang berlipat ganda. Amin!

Kepada istriku tercinta Rikarni dan anak-anakku Hana, Dina dan Maya tersayang, terima kasih tak terhingga atas pengorbanan dan kesabaran serta ketabahan dalam mendampingi penulis selama mengikuti pendidikan ini.

Akhirnya penulis memohon perlindungan kepada Allah Yang Maha Kuasa agar selalu diberi petunjuk supaya ilmu yang diperoleh selama ini digunakan pada jalan yang benar dan mendapat ridhaNya.

Padang, Maret 2002

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

Kata pengantar	i
Daftar isi	vi
Daftar tabel.....	ix
Daftar gambar	xi
Daftar singkatan.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Identifikasi masalah.....	4
1.3. Tujuan penelitian	5
1.4. Kegunaan penelitian.....	5
1.5. Kerangka pemikiran.....	6
1.6. Disain penelitian	7
BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN	8
2.1 Definisi hipertensi.....	8
2.2 Epidemiologi hipertensi	10
2.3. Patofisiologi hipertensi	11
2.3.1. Faktor genetik	12
2.3.2. Aktivasi saraf simpatis.....	13
2.3.3. Sistim renin-angiotensin-aldosteron	14
2.3.4. Natrium	15
2.3.5. Nitrik Oksida.....	18
2.3.6. Endotelin-1.....	19
2.3.7. Disfungsi endotel pada hipertensi.....	21
2.4. Komplikasi hipertensi	23
2.5. Pengobatan hipertensi	31
2.5.1. Diuretik	36
2.5.1.1 Indapamide.....	38
2.5.1.1.a. Efek diuretik.....	39
2.5.1.1.b. Efek vaskuler.....	39

2.5.1.2. Amlodipin	42
2.5.1.3. Kesetaraan Indapamide dengan amlodipin	44
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	46
3.1. Bahan penelitian.....	46
3.1.1. Seleksi subjek.....	46
3.1.1.a. Kriteria inklusi	46
3.1.1.b. Kriteria eksklusi.....	46
3.1.1.c. Kriteria penghentian pengobatan	47
3.1.2. Obat yang digunakan	47
3.1.2.a. Indapamide.....	47
3.1.2.b. Amlodipin	47
3.1.2.c. Plasebo	48
3.1.3. Surat persetujuan.....	48
3.2. Metodologi penelitian	48
3.2.1. Cara seleksi penderita	48
3.2.2. Anamnesa.....	49
3.2.2. Pemeriksaan fisik	49
3.2.2.a. Tekanan darah	49
3.2.2.b. Funduskopi.....	50
3.2.2.c. Pemeriksaan elektrokardiografi	50
3.2.2.d. Pemeriksaan laboratorium	51
3.3. Pemantauan efek samping obat.....	53
3.4. Parameter renoprotektif.....	53
3.5. Analisa statistik.....	54
BAB IV HASIL PENELITIAN	55
4.1. Karakteristik penderita hipertensi esensial dengan mikroalbuminuria.....	55
4.2. Hubungan lama hipertensi dengan derajat mikroalbuminuria.....	58
4.3. Evaluasi minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan dibandingkan dengan minggu ke 0	61

4.3.1. Parameter renoprotektif	61
4.3.1. a. Perubahan tekanan darah dan nadi	61
4.3.1. b. Perubahan derajat mikroalbuminuria	63
4.3.1. c. Perubahan kadar ureum dan kreatinin	65
4.3.2. Perubahan kimia darah	67
4.3.2. a. Perubahan kadar gula darah puasa dan profil lipid	67
4.3.2. b. Perubahan kadar SGOT dan SGPT serta kadar asam urat	70
4.3.2. c. Perubahan kadar elektrolit	72
4.3.3. Efek samping pengobatan	74

BAB V PEMBAHASAN	75
-------------------------------	-----------

5.1. Distribusi umur dan jenis kelamin	75
5.2. Hubungan lama menderita hipertensi dengan mikroalbuminuria	77
5.3. Parameter renoprotektif	77
5.3. a. Perubahan tekanan darah dan nadi	77
5.3. b. Perubahan derajat mikroalbuminuria	81
5.3. c. Perubahan kadar ureum dan kreatinin	84
5.4. Perubahan kimia darah	86
5.4. a. Perubahan kadar gula darah puasa dan profil lipid	86
5.4. b. Perubahan kadar SGOT dan SGPT serta kadar asam urat	87
5.4. c. Perubahan kadar elektrolit	89
5.5. Efek samping pengobatan	92

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	95
--	-----------

6.1. Kesimpulan	95
6.2. Saran	95

DAFTAR PUSTAKA	96
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VI 1997	9
2. Klasifikasi tekanan darah menurut WHO-ISH 1999	9
3. Data prevalensi hipertensi pada berbagai daerah di Indonesia	11
4. Kelompok risiko hipertensi dan pengobatannya	32
5. Karakteristik 60 penderita hipertensi esensial stage I dan stage II dengan mikroalbuminuria pada kelompok I dan kelompok II	56
6. Distribusi umur penderita hipertensi esensial pada kelompok I dan kelompok II	57
7. Derajat mikroalbuminuria pada kelompok I dan II waktu pemeriksaan kunjungan seleksi	58
8. Lama menderita hipertensi dan derajat mikroalbuminuria pada kelompok I	59
9. Lama menderita hipertensi dan derajat mikroalbuminuria pada kelompok II	59
10. Perubahan tekanan darah dan nadi minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II	62
11. Perubahan kadar derajat mikroalbuminuria minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II	65
12. Perubahan kadar ureum dan kreatinin rata-rata minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II	66
13. Perubahan kadar gula darah puasa rata-rata minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok kelompok II	67
14. Perubahan kadar profil lipid rata-rata minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II	69
15. Perubahan kadar SGOT dan SGPT rata-rata minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II	71
16. Perubahan kadar asam urat rata-rata minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II	72

17. Perubahan kadar elektrolit rata-rata minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II.....	73
18 Efek samping setelah minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II	74

DARTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Faktor-faktor yang terlibat dalam pengendalian tekanan darah.....	17
2. Produksi endotelin-1 oleh sel endotel.....	21
3. Defek pembentukan NO akibat disfungsi endotel pada penderita hipertensi esensial.....	23
4. Faktor yang mengatur tonus pembuluh darah ginjal/glomerulus.....	26
5. Mekanisme kerusakan glomerulus akibat peninggian tekanan intraglomerular.....	28
6. Tahap kerusakan ginjal pada hipertensi esensial.....	29
7. Pemeriksaan albumin urine dengan berbagai metode.....	31
8. Mekanisme yang menunjukkan tempat kerja obat hipertensi untuk memperbaiki pembentukan NO.....	33
9. Mekanisme efek samping akibat pemakaian tiazid.....	37
10 Mekanisme kerja indapamide.....	41
11 Hubungan lama menderita hipertensi dengan derajat mikroalbuminuria pada kelompok I.....	60
12 Hubungan lama menderita hipertensi dengan derajat mikroalbuminuria pada kelompok II.....	60
13 Grafik penurunan tekanan darah rata-rata minggu ke 6 dan minggu ke 12 pada kelompok I dan kelompok II.....	63
14 Grafik perubahan kadar profil lipid rata-rata minggu ke 6 dan minggu ke 12 pengobatan pada kelompok I dan kelompok II.....	70

DAFTAR SINGKATAN

A II	Angiotensin II
ATP	Adenosin tripospat
cAMP	cyclic Adenosine monophospat
cGMP	cyclic guanidine monophospat
COX	Cyclooxygenase
ECE-1	Endothelin converting enzyme -1
ECE-2	Endothelin converting enzyme-2
EDCF	Endothelium derived contracting factor
EDHF	Endothelium derived hiperpolarization factor
EDRF	Endothelium derived relaxing factor
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ET-1	Endotelin-1
FDA	Food and Drugs Administration
GGT	Gagal ginjal terminal
HCT	Hidroklortiazid
IL-1	Interleukine-1
IP3	Inositol triphospat
JNC IV	Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment Of High Blood Pressure VI
K-W	Keith-Wagener
NHANES	National Health and Nutritional Examination Survey
NO	Nitrik Oksida
NOS	Nitrik Oksida sintase
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
RIA	Radio Immuno Assay
SGOT	Serum Glutamat Oksaloasetat Transferase
SGPT	Serum Glutamat Piruvat Transferase
SPSS	Statistic Package for the Social Sciences
TGF- β	Tumor growth factor- β
Thr	Thrombin
TP ratio	Trough to peak ratio
TxA ₂	Tromboksan A ₂
WHO-ISH	World Health Organization-International Society of Hypertension

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Hipertensi saat ini masih merupakan problem kesehatan masyarakat diseluruh dunia, termasuk di Indonesia, karena sering menimbulkan kematian mendadak dan invaliditas penderita. Di Indonesia telah banyak dilakukan penelitian mengenai hipertensi, baik didaerah perkotaan maupun di pedesaan. Dari keseluruhan survei yang telah dilakukan, didapatkan prevalensi rata-rata hipertensi pada masyarakat Indonesia sebesar 8,99% (Roesma,1991). Berdasarkan penyebabnya hipertensi dapat dibagi atas 2 golongan, yakni hipertensi esensial/ primer dimana penyebabnya tidak diketahui/ idiopatik dan hipertensi sekunder yang sebagian besar disebabkan oleh kelainan ginjal (hipertensi renal). Hipertensi esensial meliputi sekitar 90% dari seluruh penderita hipertensi, sedangkan sisanya 10% disebabkan oleh hipertensi sekunder (Sidabutar dkk, 1990).

Telah diketahui bahwa hipertensi yang tidak diobati/ dikendalikan dengan baik, secara alamiah akan menyebabkan perubahan struktur pembuluh darah berupa hipertropi yang selanjutnya merupakan dasar terjadinya aterosklerosis dan adanya disfungsi endotel (Djaafar, 1995). Akibat lanjut dari perubahan pembuluh darah tersebut pada akhirnya akan menyebabkan kelainan pada organ yang didarahnya seperti ginjal, jantung, otak dan pembuluh darah tepi. Pada ginjal, hipertensi akan selalu menyebabkan perubahan struktur dan/ fungsional pada ginjal, sekalipun pada hipertensi yang ringan. Perubahan utama pada hipertensi ringan adalah terjadinya

hialinisasi dan sklerosis arteriol aferen yang disebut dengan istilah “nefrosklerosis arteriole” dimana pada awalnya bersifat asimtomatis dan tidak terdeteksi dengan pemeriksaan laboratorium rutin. Dengan berlalunya waktu, maka akan timbul kelainan yang dapat diketahui dengan pemeriksaan laboratorium rutin. Mikroalbuminuria merupakan tanda telah terjadi peningkatan tekanan intraglomerulus (hipertensi intraglomeruler) dan merupakan petanda dini adanya gangguan fungsi ginjal. Apabila berlanjut terus dapat terjadi proteinuria sehingga mempunyai prognosis yang jelek (Rahardjo, 1995).

Menurut “Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure” ke 6 (JNC VI) tahun 1997, diuretik masih digunakan sebagai pengobatan farmakologis pertama untuk mengobati hipertensi esensial, terutama hipertensi esensial ringan dan sedang, serta hipertensi pada usia lanjut. Pada umumnya diuretik yang sering digunakan adalah golongan tiazid seperti hidroklorotiazid. Akan tetapi dari berbagai penelitian terbukti, bahwa tiazid dapat mempengaruhi profil lipid seperti peningkatan kadar total kolesterol dan total lipid, sehingga pada akhirnya merugikan penderita, walaupun tekanan darahnya dapat diturunkan. Disamping itu pemberian tiazid jangka panjang dapat menimbulkan peningkatan kadar asam urat, gangguan toleransi glukosa serta gangguan elektrolit (hipokalemia), sehingga dapat memperberat gangguan fungsi ginjal yang telah terjadi (Sunaryo, 1995). Namun ada satu golongan diuretik, yakni indapamide, termasuk golongan indolin yang mempunyai struktur yang berbeda dengan tiazid. Dari berbagai penelitian yang dilakukan diluar negeri dilaporkan, bahwa indapamide disamping bersifat diuretik, hanya sedikit berpengaruh terhadap

perubahan profil lipid, gangguan metabolisme glukosa, asam urat dan gangguan elektrolit. Dan yang sangat menguntungkan, obat ini bersifat renoprotektif karena disamping efektif dalam menurunkan tekanan darah, juga bersifat antiproteinuria. Dengan demikian obat ini mempunyai keunggulan dibandingkan dengan tiazid. Penelitian lain juga membuktikan indapamide “sustained release” (SR) sama efektifnya dalam menurunkan tekanan darah dengan amlodipin 5 mg (Leonetti, 2000). Diharapkan pemberian indapamide SR pada penderita hipertensi esensial dengan mikroalbuminuria, dapat mencegah/ memperlambat kerusakan ginjal (Yogiantoro, 1998).

Sejak 2 dekade terakhir ini banyak sekali golongan obat anti hipertensi yang dipergunakan secara luas. Salah satu dari obat tersebut adalah golongan kalsium antagonis yang dipakai secara luas sejak 20 tahun terakhir ini dan dianggap sebagai terapi lini pertama pada penderita hipertensi. Hal ini disebabkan karena selain efektif menurunkan tekanan darah, obat ini juga tidak menyebabkan terjadinya gangguan metabolik serta mempunyai tolerabilitas yang tinggi (Suryadipradja, 2001). Disamping itu golongan kalsium antagonis ini juga mempunyai efek yang menguntungkan pada hemodinamik ginjal yakni terjadinya penurunan resistensi pembuluh darah ginjal, sehingga terjadi peningkatan aliran darah ke ginjal dan peningkatan laju filtrasi glomerulus. Hal lainnya yang menguntungkan penggunaan kalsium antagonis adalah obat tersebut dapat menghambat proliferasi sel mesangial (Nayler, 1997). Golongan kalsium antagonis yang sering dipakai adalah amlodipin, sebab amlodipin mempunyai waktu paruh lebih lama dibandingkan dengan kalsium antagonis generasi pertama, dan diberikan

hanya sekali dalam sehari. Amlodipin juga cukup efektif dalam mengontrol tekanan darah selama 24 jam pasca pemberian.

Indapamide SR dan amlodipin 5 mg mempunyai kesamaan dalam beberapa hal seperti :

1. Indapamide SR dan amlodipin mempunyai waktu paruh yang cukup lama.
2. Indapamide SR dan amlodipin sama-sama efektif dalam mengontrol tekanan darah selama 24 jam, sehingga cukup diberikan sekali dalam sehari.
3. Indapamide SR dan amlodipin sama-sama mempunyai efek renoprotektif.
4. Indapamide SR dan amlodipin 5 mg mempunyai efektifitas yang sama dalam menurunkan tekanan darah.
5. Indapamide SR dan amlodipin merupakan obat lini pertama pada penderita hipertensi esensial ringan dan sedang.
6. Indapamide SR dan amlodipin mempunyai TP rasio $> 0,5$, sehingga keduanya memenuhi kriteria yang ditetapkan oleh FDA sebagai obat anti hipertensi.

1.2. Identifikasi masalah

- 1.2.1. Apakah obat anti hipertensi (dalam hal ini indapamide dan amlodipin) bermanfaat dalam mencegah progresifitas kerusakan ginjal (glomerulus) dengan mikroalbuminuria sebagai parameter pada penderita hipertensi esensial ?
- 1.2.2. Apakah pemberian kedua obat tersebut tidak mempengaruhi kimia darah penderita hipertensi esensial ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1. Umum

Untuk mengetahui efek renoprotektif obat antihipertensi (dalam hal ini indapamide dan amlodipin) pada penderita hipertensi esensial.

1.3.2. Khusus

- Untuk mengetahui efektifitas kedua obat antihipertensi tersebut diatas dalam menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi esensial.
- Untuk menentukan efektifitas kedua obat tersebut diatas dalam menurunkan derajat mikroalbuminuria, dan progresifitas kerusakan ginjal (glomerulus) dengan mikroalbuminuria sebagai parameter.
- Untuk mengetahui pengaruh kedua obat tersebut terhadap kimia darah pada penderita hipertensi esensial.
- Untuk mengetahui perbandingan efektifitas pemberian indapamide dan amlodipin terhadap penurunan tekanan darah dan penurunan derajat mikroalbuminuria serta perubahan kimia darah.
- Untuk mengetahui efek samping kedua obat tersebut.

1.4 Kegunaan penelitian

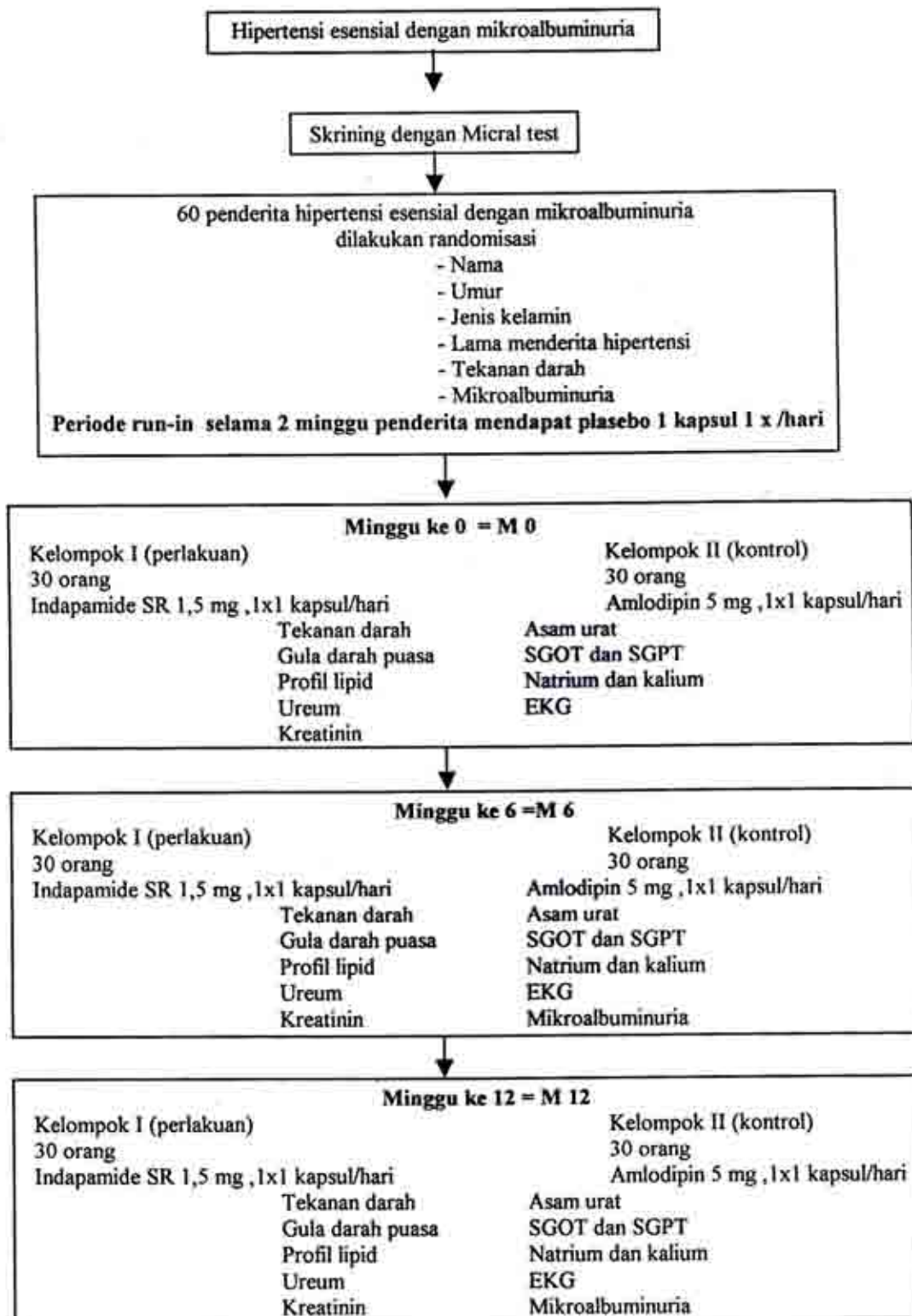
1.4.1 Untuk mendapatkan obat yang lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi esensial.

1.4.2 Untuk mendapatkan gambaran efektifitas obat tersebut dalam menurunkan derajat mikroalbuminuria pada penderita hipertensi esensial.

1.5. Kerangka pemikiran

- 1.5.1 Makin lama seseorang menderita hipertensi, makin besar kemungkinan terjadinya kerusakan morfologis dan fungsional ginjal.
- 1.5.2 Mikroalbuminuria merupakan petanda dini telah terjadi kerusakan glomerulus ginjal akibat hipertensi.
- 1.5.3 Dengan memberikan obat anti hipertensi yang tepat, maka kerusakan salah satu target organ yakni ginjal (glomerulus) dapat dicegah.

1.6. Disain penelitian



Hasil
Dilakukan analisa statistik

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. Definisi

Sudah lebih dari 100 tahun yang lalu Mahomed secara jelas membedakan antara hipertensi dengan penyakit ginjal, namun para ahli masih memperdebatkan tingginya tekanan darah yang dianggap abnormal. Yang jelas, semakin tinggi tekanan darah seseorang, semakin besar risiko yang dihadapi orang tersebut. Dengan demikian hipertensi esensial didasarkan pada tekanan darah dimana kriterianya dapat berubah pada seseorang jika dibandingkan dengan orang lain. Secara teori hipertensi didefinisikan sebagai tingkat tingginya tekanan darah yang memerlukan intervensi sehingga dapat menurunkan terjadinya risiko pada seseorang (Mayet, 1998). Menurut JNC VI tahun 1997 dan World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (WHO-ISH) tahun 1999, hipertensi adalah suatu keadaan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/ tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dimana orang tersebut tidak dalam keadaan mendapat obat anti hipertensi. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VI untuk orang dewasa (umur diatas 18 tahun) seperti tampak pada tabel disebelah ini.

Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VI 1997

Kategori	Tekanan darah sistolik	Tekanan darah diastolik
Optimal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Normal	< 130 mmHg	< 85 mmHg
High normal	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Hipertensi		
Stage 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Stage 2	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Stage 3	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg

Disisi lain klasifikasi tekanan darah yang dibuat oleh WHO-ISH tahun 1999 agak sedikit berbeda dengan yang dibuat oleh JNC VI seperti tampak pada tabel dibawah ini.

Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah menurut WHO-ISH 1999

Kategori	Tekanan darah sistolik	Tekanan darah diastolik
Optimal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Normal	< 130 mmHg	< 85 mmHg
High normal	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Hipertensi		
Grade 1 (ringan)	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Borderline	140-149 mmHg	90-94 mmHg
Grade 2 (sedang)	160- 179 mmHg	100-109 mmHg
Grade 3 (berat)	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg
Hipertensi terisolasi	≥ 140 mmHg	< 90 mmHg
Borderline	140-149 mmHg	< 90 mmHg

2.2 Epidemiologi hipertensi

Sebagian besar data epidemiologi hipertensi didapat dari penelitian yang dilakukan oleh Framingham Study . Insiden hipertensi setiap tahun pada individu yang berumur 20-40 tahun berkisar 1-2 %. Angka ini meningkat menjadi 4-8% pada individu usia 60-80 tahun. Insiden hipertensi lebih tinggi pada wanita usia tua dibandingkan dengan pria pada usia yang sama. Pengamatan yang dilakukan oleh National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) periode waktu 1988-1991 mendapatkan adanya penurunan kejadian hipertensi dari 30% menjadi 26%. Hal ini diduga karena makin baiknya perhatian dan pengobatan yang dilakukan pusat pelayanan kesehatan. (kutip Bonomo et al, 1998).

Di negara barat, sebanyak 15%-20% orang dewasa adalah penderita hipertensi. Penelitian yang dilakukan oleh Australian National Heart Foundation Risk Factor Prevalence Survey pada tahun 1988-1991 menemukan prevalensi hipertensi pada pria sebesar 18,3% dan 14,3% pada wanita (kutip Bonomo 1998). Di Indonesia sendiri diperkirakan prevalensi hipertensi adalah 8,99% (Roesma, 1991). Boedhi Darmojo dalam penelitiannya melaporkan bahwa sekitar 1,8-28,6% penduduk yang berusia diatas 20 tahun adalah penderita hipertensi. Pada umumnya prevalensi hipertensi berkisar antara 8,6-10%, dengan prevalensi terendah terdapat di desa Kalirejo , Jawa Tengah. Sementara di Arun, Aceh dan Sumatera Utara prevalensi hipertensi adalah 5,3% (kutip Sidabutar dkk, 1993). Di Sumatera Barat sendiri, penelitian yang dilakukan oleh Syahbuddin, dkk (1977) di kota Padang mencakup daerah Bungus (daerah nelayan dan pertanian) menemukan prevalensi hipertensi di

Sumatera Barat sekitar 6,3-19,4%. Prevalensi tertinggi terdapat di Kanagarian Silungkang dan prevalensi terendah pada Kanagarian Bungus.

Secara keseluruhan data hipertensi di Indonesia dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 3. Data prevalensi hipertensi pada berbagai daerah di Indonesia (kutip Roesma, 1991)

Pulau	Lokasi	Tahun	Prevalensi
Jawa:	Kota Semarang	1975	9,3
	Kota Jakarta	1976	14,2
		1988	13,2
		1985	3,3
	Desa Randublatung	1975	8,6
		1975	1,8
	Desa Sumberpucung	1975	3,3
		1978	6,8
		1985	6,1
Sumatera:	Kota Padang	1977	7,3
	Desa Arum Aceh	1978	5,3
		1977	19,4
	Desa Talang	1981	17,8
	Desa Bungus	1977	6,3
Sulawesi:	Desa pantai	1982	11,8
	Desa pedalaman	1982	5,6
	Daerah industri	1984	11,3
	Daerah nelayan	1984	9,5
	Daerah petani	1984	7,3
	Daerah perumnas	1984	8,1
Bali:	Kota desa kadisan	1981	11,6
Kalimantan:	Suku Dayak	1976	6,1
Irian Jaya:	Lembah Baliem	1981	0,6

2.3. Patofisiologi hipertensi

Banyak teori yang dikemukakan tentang patofisiologi hipertensi esensial, akan tetapi yang jelas terjadinya peningkatan tekanan darah tidak hanya disebabkan oleh satu faktor saja. Secara ringkas dikatakan bahwa tekanan darah dipengaruhi oleh curah jantung dan tahanan perifer, sehingga semua faktor yang mempengaruhi

curah jantung dan tahanan perifer tersebut akan mempengaruhi tekanan darah. Faktor-faktor yang mempengaruhi tekanan darah antara lain faktor genetik, aktivasi saraf simpatis, renin-angiotensin-aldosteron dan natrium serta disfungsi endotel.

2.3.1. Faktor genetik

Peran faktor genetik pada hipertensi esensial dibuktikan dengan adanya sebanyak 25% penderita hipertensi esensial yang mempunyai riwayat hipertensi dalam keluarga dan sebanyak 65% kembar monozigot yang menderita hipertensi (Kaplan, 1994). Pada sebagian kecil kasus, telah diketahui adanya mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hipertensi (hipertensi Mendelian) yakni (Suryohudoyo, 2000):

- a. Varian gen angiotensinogen.
- b. Varian gen ATR-1 (angiotensin II reseptor -1)
- c. Varian gen ACE (angiotensin converting enzim)
- d. Glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA)
- e. Defisiensi enzim-17- α -hidroksilase
- f. Defisiensi enzim-11- β -hidroksilase
- g. Apparent mineralocorticoid excess (AME)
- h. Mutasi gen reseptor glukokortikoid
- i. Mutasi gen E-NaC (epithelial Na channel, sindroma Liddle).

2.3.2. Aktivasi saraf simpatis

Sistim saraf simpatis memegang peranan penting dalam mengatur aktivitas jantung dan sirkulasi perifer. Neurotransmitter utama sistim saraf simpatis ini adalah noradrenalin. Disamping itu juga terdapat neurotransmitter lain seperti neuropeptida Y dan Adenosin tripospat (ATP) dalam jumlah kecil. Adanya rangsangan atau depolarisasi sistim saraf ini mengakibatkan peningkatan kadar ion Ca^{2+} pada ujung saraf dan akhirnya melepaskan noradrenalin dari vesikel yang juga terdapat pada ujung saraf tersebut. Noradrenalin yang dilepaskan mengakibatkan perubahan pada daerah post sinaps seperti pada otot polos pembuluh darah sel otot jantung dimana terjadi peningkatan kontraktilitas otot jantung sehingga curah jantung meningkat. Peningkatan curah jantung ini mengakibatkan konstiksi sfingter prekapiler, selanjutnya hal ini mengakibatkan aliran darah balik di vena berkurang dan pada akhirnya curah jantung kembali pada keadaan normal. Hal ini merupakan pengaturan oleh reflek otheregulasi. Pada hipertensi pengaturan reflek otheregulasi ini tidak berfungsi dimana konstiksi sfingter prekapiler tetap berlanjut walaupun curah jantung telah kembali pada keadaan basal, sehingga mengakibatkan peninggian resistensi pembuluh darah perifer. Peningkatan kontraktilitas otot jantung dan resistensi pembuluh darah diperantarai oleh reseptor adrenergik α_1 dan α_2 serta reseptor adrenergik β . Hiperaktivitas sistim saraf simpatis ini terutama berperan pada fase awal terjadinya hipertensi (Noll, 1998).

2.3.3. Sistim renin-angiotensin-aldosteron

Renin-angiotensin juga memegang peranan penting untuk terjadinya hipertensi. Renin pertama kali ditemukan oleh Tigerstedt dan Bergman tahun 1898 dari ekstrak ginjal kelinci. Tahun 1930 Page dan Halmer serta Braun dan Menendez berhasil memperlihatkan kerja renin yang merubah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Renin diproduksi dan disimpan oleh sel jukstaglomerular yang berlokasi pada dinding arteriol aferen. Pelepasan renin pada sirkulasi dipicu oleh berkurangnya tekanan pada arteriol aferen atau konsentrasi ion natrium yang rendah pada makula densa (Kaplan, 1994).

Angiotensin berasal dari angiotensinogen yang dihasilkan di hati dan dengan bantuan renin dirubah menjadi angiotensin I. Angiotensin I selanjutnya oleh "angiotensin converting enzyme" dirubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor yang kuat. Disamping itu angiotensin II juga merangsang zona glomerulosa kortek adrenal mensekresikan aldosteron dan mengakibatkan peningkatan reabsorpsi natrium pada tubulus distal. Pengaruh angiotensin II lainnya adalah pada susunan saraf pusat yakni meningkatkan rasa haus dan merangsang sekresi antidiuretik hormon sehingga menambah volume cairan ekstraseluler. Angiotensin II juga dapat merangsang endotel untuk memproduksi endotelin-1. Semua pengaruh tersebut mengakibatkan peninggian tekanan darah (Gibbons, 1998; Intengan , 1998; Weir et al, 1999).

Pada ginjal sendiri Angiotensin II mempunyai pengaruh sebagai berikut (Johnston et al, 1998):

- Hiperplasia dan hipertrofi pembuluh darah ginjal.
- Vasokonstriksi arteriol eferen.
- Meningkatkan migrasi monosit.
- Meningkatkan reabsorpsi natrium pada tubulus distal.
- Merangsang fibroblast memproduksi matrik ekstraseluler
- Proliferasi sel mesangial.
- Merangsang sel mesangial memproduksi : sitokin, transforming growth factor β_1 , fibroblast growth factor dan platelet growth factor.

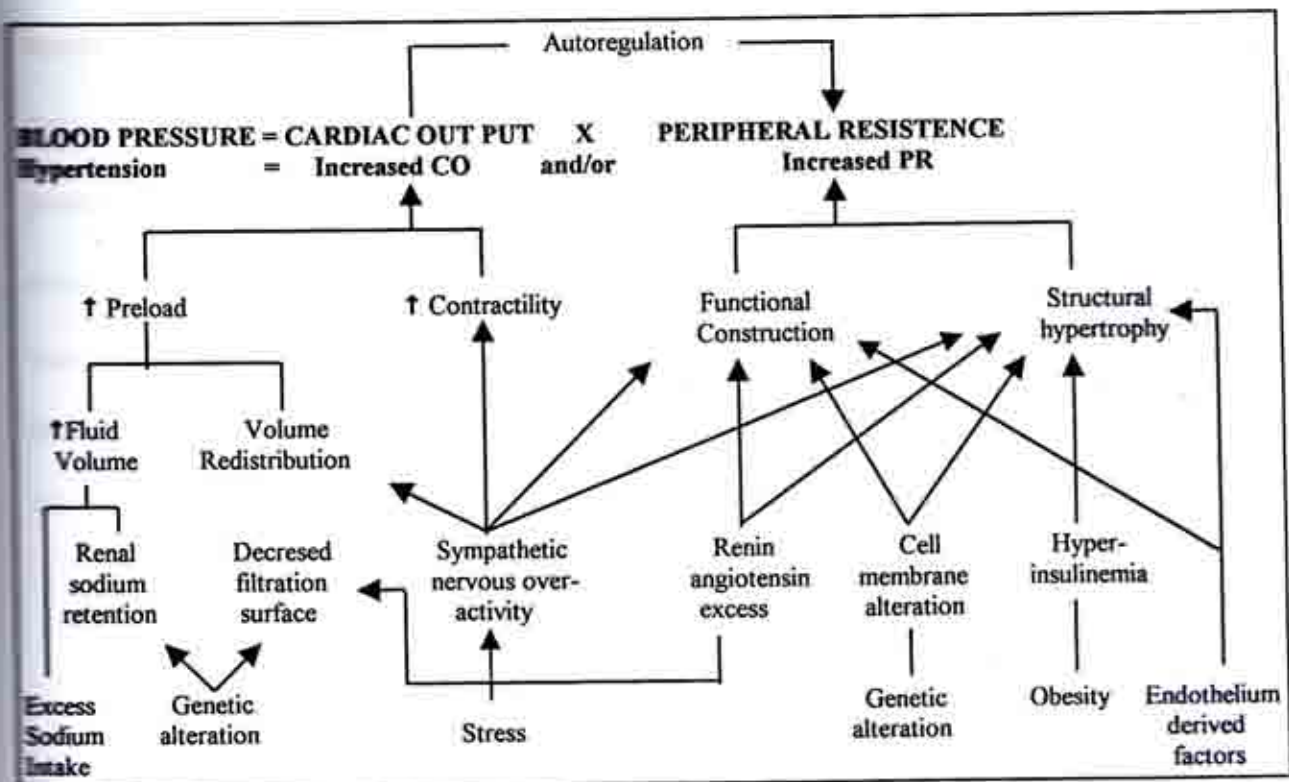
2.3.4. Natrium

Tidak dapat dipungkiri, bahwa garam (ion natrium) sangat berperan dalam patofisiologi hipertensi. Hipertensi hampir tidak pernah ditemukan pada suku bangsa dengan asupan garam yang minimal. Diduga separuh penderita hipertensi sensitif terhadap garam. Penelitian pada binatang memperlihatkan adanya predisposisi genetik terhadap perkembangan hipertensi sebagai respon terhadap asupan natrium klorida. Penelitian pada penduduk Amerika keturunan Afrika yang banyak menderita hipertensi menunjukkan, bahwa mereka lebih banyak mengkonsumsi garam dibandingkan dengan penduduk kulit putih. Insiden nefrosklerosis dan gagal ginjal terminal akibat hipertensi juga ditemukan 4 kali lebih banyak pada

kelompok penduduk tersebut dari penduduk kulit putih. Sejumlah penelitian juga membuktikan, bahwa dengan membatasi asupan natrium sampai pada kadar tertentu akan membantu obat anti hipertensi dalam menurunkan tekanan darah dan efek antiproteinuria. Midgey et al (1996), dalam penelitiannya mengenai efek diet rendah garam terhadap tekanan darah menemukan, bahwa dengan diet 6 gram NaCl/hari dapat menurunkan tekanan darah, terutama tekanan darah sistolik secara bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa garam memang sangat berperan terhadap kejadian hipertensi. Asupan natrium yang dianjurkan adalah sekitar 2,4 gr/hari (setara dengan 6 gr NaCl) (Bakris, 1996; Sanders, 1996; JNC VI, 1997).

Terjadinya hipertensi akibat konsumsi natrium yang berlebihan adalah melalui penambahan volume ekstraseluler, peningkatan volume arus balik vena yang mengakibatkan curah jantung meningkat dan pada akhirnya menimbulkan peninggian tekanan darah. Disamping itu juga ditemukan bahwa pada penderita hipertensi esensial terdapat gangguan pada ginjal untuk mengekskresikan natrium (Kaplan, 1994).

Kaplan telah menggambarkan mekanisme pengaturan tekanan darah seperti tampak pada gambar disebelah ini.



Gambar 1. Faktor-faktor yang terlibat dalam pengendalian tekanan darah, dimana tekanan darah = curah jantung x tahanan perifer (kutip Kaplan, 1994)

Sebagaimana terlihat pada gambar tersebut, salah satu faktor yang menentukan terjadinya hipertensi adalah adanya kelainan pada sel endotel, maka pada kesempatan ini pembahasan akan difokuskan pada kelainan sel endotel tersebut. Sebagaimana kita ketahui endotel merupakan sel yang melapisi pembuluh darah yang pada akhir-akhir ini diketahui berperan sebagai pengatur fungsi tonus otot polos pembuluh darah. Endotel disamping menghasilkan faktor yang bersifat relaksasi pembuluh darah (endothelium-derived relaxing factors = EDRF), juga menghasilkan faktor yang bersifat kontraksi pembuluh darah (endothelium-derived contracting factors = EDCF). Penelitian selanjutnya membuktikan bahwa yang bertindak sebagai EDRF tersebut adalah nitrik oksida (NO). sedangkan yang bertindak sebagai EDCF adalah endotelin-1 (ET-1),

tromboxan A₂ (TxA₂) dan prostaglandin H₂ (PGH₂) (Romero et al, 1992; Prodjosudjadi, 2001). Disamping itu endotel juga menghasilkan faktor vasodilator lainnya yaitu prostasiklin (PGI₂). Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko disfungsi endotel yang ditandai dengan hilangnya aktivitas vasodilator endotelium atau meningkatnya aktivitas vasokonstriktor endotelium. Oleh karena faktor relaksasi dan kontraksi yang disintesa oleh sel endotel berperan mengatur tonus pembuluh darah, maka kedua faktor tersebut dikaitkan dengan hipertensi.

2.3.5. Nitrik Oksida

Endotel sekarang diakui sebagai kelenjer otokrin dan parakrin yang memegang peranan penting dalam mengatur struktur dan fungsi pembuluh darah. Pada keadaan fisiologis, endotel memproduksi nitrik oksida (NO) dan prostasiklin (PGI₂) serta faktor hiperpolarisasi (EDHF). Nitrik oksida memegang peranan penting sebagai vasodilator utama yang diproduksi endotel (Salveti et al, 1998). Nitrik oksida pertama kali ditemukan oleh Furchgott dan Zawadski tahun 1980, dimana dilaporkan terjadi vasodilatasi akibat pengaruh asetilkolin yang diperantarai oleh faktor yang dilepaskan oleh endotel yang dikenal dengan nama "endothelium-derived relaxing factor "(EDRF). Dari hasil penelitian berikutnya terbukti bahwa EDRF tersebut adalah senyawa nitrik oksida (Moncada, 1994). Pada endotel NO diproduksi dari L-Arginin dengan bantuan enzim NO sintase (NOS). Enzim ini dirangsang oleh adanya aliran darah melewati permukaan endotel (shear stress) atau oleh mediator kimia seperti asetilkolin yang mempunyai reseptor

pada membran endotel, bradikinin, serotonin dan trombin. Selanjutnya NO tersebut secara difusi memasuki sel otot polos pembuluh darah dan mengaktifkan enzim guanilat siklase yang terdapat dalam otot polos tersebut. Enzim guanilat siklase ini selanjutnya menghasilkan siklik guanidine mono pospat (cGMP) yang menyebabkan relaksasi pada otot polos pembuluh darah. Disamping bersifat vasodilator, NO juga berfungsi menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan menghambat aktivasi leukosit (Mac Allister, 1998). Pada ginjal sendiri NO mengakibatkan hal berikut: vasodilatasi arteriol eferen, natriuresis dan menghambat pelepasan renin melalui cGMP (Romero et al, 1992; Mimran, 1998; Mullen, 1998).

2.3.6. Endotelin-1

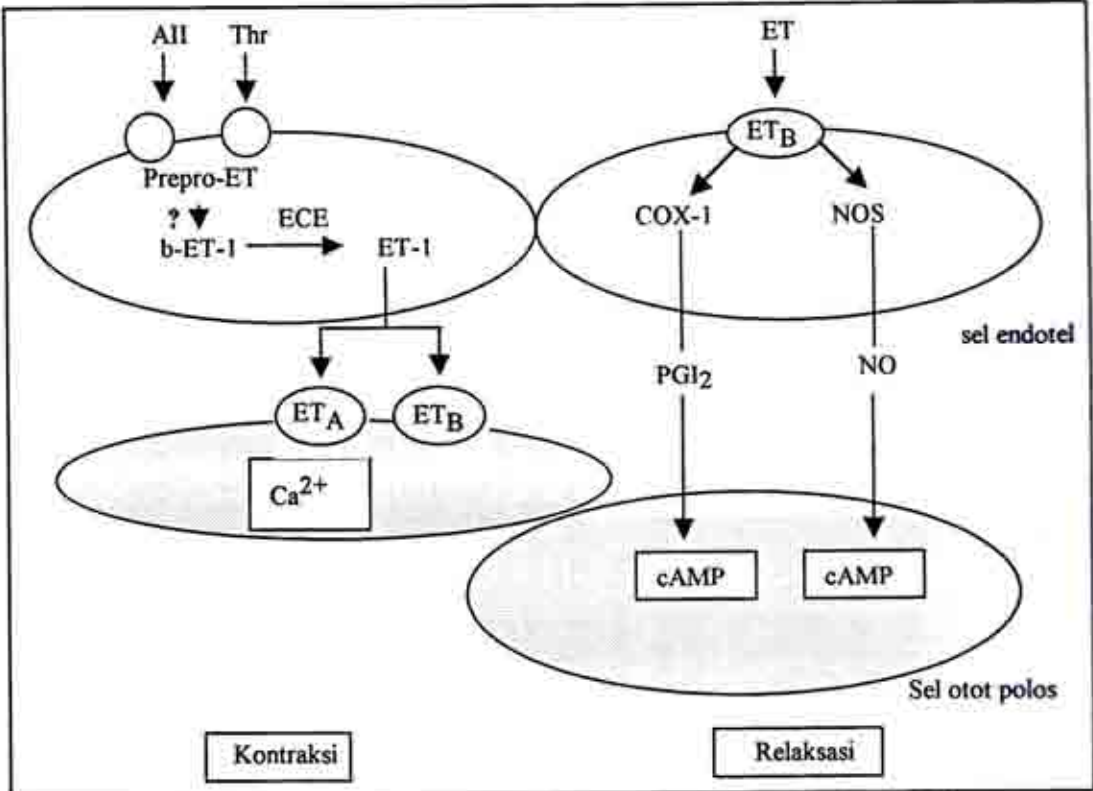
Disamping memproduksi NO, faktor lainnya yang diproduksi endotel pada keadaan normal adalah endotelin-1(ET-1). Endotelin-1 ditemukan oleh Yanagisawa dkk tahun 1988. Ada 3 bentuk isoform endotelin, yakni endotelin-1, endotelin-2 dan endotelin-3. Endotelin-1 merupakan vasokonstriktor yang kuat, bahkan lebih kuat dari angiotensin II. Dari hasil penelitiannya Yanagisawa melaporkan bahwa ET-1 memegang peranan penting terhadap penyakit kardiovaskuler seperti gagal jantung, infark miokard, hipertensi, kelainan ginjal dan aterosklerosis, serta stroke. Pada hipertensi, ET-1 memegang peranan dalam mempertahankan tekanan darah yang tinggi (Kutip Webb et al, 1998). Endotelin-1 dilepaskan endotel bila

terdapat rangsangan yang dapat disebabkan oleh hipoksia, "shear stress", endotoksin, adrenalin, angiotensin II, vasopresin, insulin, trombin, transforming growth factor- β (TGF- β) dan interleukin-1 (IL-1). Endotel memproduksi ET-1 dengan bantuan enzim endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1) dan ECE-2 yang terdapat pada endotel. Endotelin-1 diproduksi dari preproendotelin, suatu peptida yang terdiri 212 gugus asam amino. Setelah dipecah oleh ECE-1 akan menjadi peptida yang mengandung 38 gugus asam amino dan dikenal dengan nama big ET-1. Big ET-1 ini selanjutnya dipecah lagi oleh ECE-2 menjadi ET-1 (Ruschitzka et al, 1998; Webb, 1998; Webb et al, 1998). Endotelin-1 yang diproduksi oleh endotel akan berikatan dengan reseptor khusus yang disebut ET_A yang terdapat pada otot polos pembuluh darah dan ET_B yang terdapat pada endotel dan otot polos pembuluh darah. Aktivasi reseptor ET_A menimbulkan vasokonstriksi pembuluh darah yang berkelanjutan. Aktivasi reseptor ET_B pada otot polos pembuluh darah juga menimbulkan vasokonstriksi pembuluh darah. Sedangkan aktivasi reseptor ET_B pada endotel mengakibatkan endotel melepaskan NO dan berkurangnya produksi ET-1. Endotelin-1 disamping menyebabkan vasokonstriksi juga menyebabkan kerusakan pembuluh darah, seperti proliferasi otot polos pembuluh darah, agregasi trombosit, dan merangsang pembentukan "stress oxidative" (Salveti , 1998).

Endotelin-1 yang dihasilkan akan berikatan dengan reseptor dan akan mengaktifkan enzim fosfolipase C untuk membentuk inositol tripospat (IP₃) dan diagliserol. Hal ini mengakibatkan peninggian kadar ion Ca²⁺

dalam sitosol dan pada akhirnya menimbulkan kontraksi (Ruschitzka et al, 1998). Disamping bersifat vasokonstriksi, endotelin-1 juga bersifat mitogenesis, merangsang proliferasi otot polos pembuluh darah, merangsang proliferasi fibroblast serta merangsang migrasi leukosit (Intengan, 1998; Morganti, 1998)

Pada gambar dibawah ini dapat dilihat pembentukan endotelin-1



Gambar 2. Produksi endotelin-1 oleh sel endotel (kutip Ruschitzka, 1998)

2.3.7. Disfungsi endotel pada hipertensi

Hipertensi akan menyebabkan meningkatnya tekanan pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi aktivasi atau kerusakan endotel, menimbulkan adanya disfungsi endotel. Pada keadaan tersebut Endotel dapat menghasilkan substrat yang bersifat vasokonstriktor, termasuk EDCF

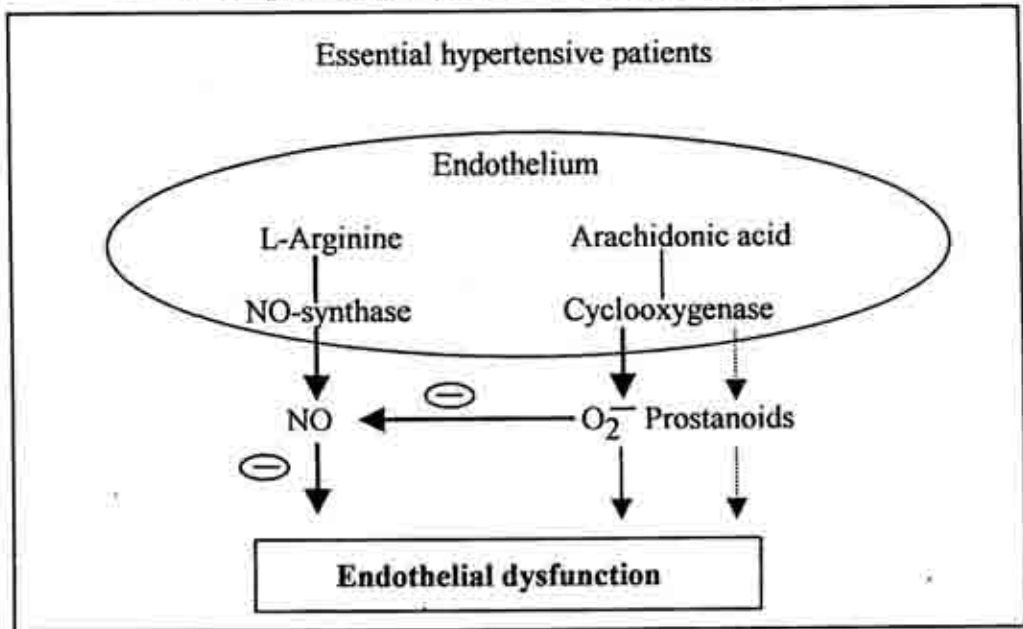
yang dibentuk melalui jalur siklooksigenase, seperti PGH_2 , TxA_2 dan anion superoksida. Anion superoksida tersebut secara langsung dapat mempengaruhi tonus struktur pembuluh darah serta menghancurkan NO (Taddei et al, 1998). Anion superoksida tersebut juga dihasilkan oleh endotel dengan bantuan enzim xantin oksidase (Panza et al, 1998).

Dari penelitian yang dilakukan untuk menjelaskan disfungsi endotel pada penderita hipertensi, dimana diteliti pengaruh aliran darah pada lengan atas dengan memberikan asetilkolin dan hasilnya dibandingkan dengan penderita normotensi. Dari penelitian tersebut ditemukan, bahwa disamping usia, hal lain yang mempengaruhi terjadinya disfungsi endotel adalah tekanan darah yang tinggi. Dari hasil penelitian tersebut didapat bahwa pada penderita normotensi adanya perubahan respon asetilkolin terhadap aliran darah mulai tampak pada usia diatas 30 tahun. Sebaliknya pada penderita hipertensi adanya perubahan pada jalur NO dapat diketahui sejak usia 18 tahun. Dengan demikian hipertensi akan mempercepat terjadinya disfungsi endotel (Taddei et al, 1998).

Seperti telah dikatakan sebelumnya bahwa pada penderita hipertensi esensial terjadi gangguan vasodilatasi pembuluh darah dan dominannya faktor konstiksi serta terbentuknya superoksida radikal oleh endotel. Hal ini disebabkan karena berkurangnya aktivitas NO. Aktivitas NO yang berkurang ini disebabkan oleh beberapa hal antara lain oleh (Panza et al, 1998):

1. Sintesa NO pada endotel berkurang.
2. Penghancuran NO oleh anion superoksida, prostanoid (melalui jalur siklooksigenase).
3. Terbentuknya endotelin-1 yang berlebihan.

Pada gambar diawah ini dapat dilihat adanya defek pembentukan NO dari L-arginin pada penderita hipertensi esensial.



Gambar 3. Defek pembentukan NO akibat disfungsi endotel pada penderita Hipertensi (kutip Taddei, 1998)

2.4. Komplikasi hipertensi

Hipertensi yang tidak dikontrol atau diobati dengan baik akan mengakibatkan timbulnya kerusakan target organ. Organ yang dikenai adalah sebagai berikut (JNC VI):

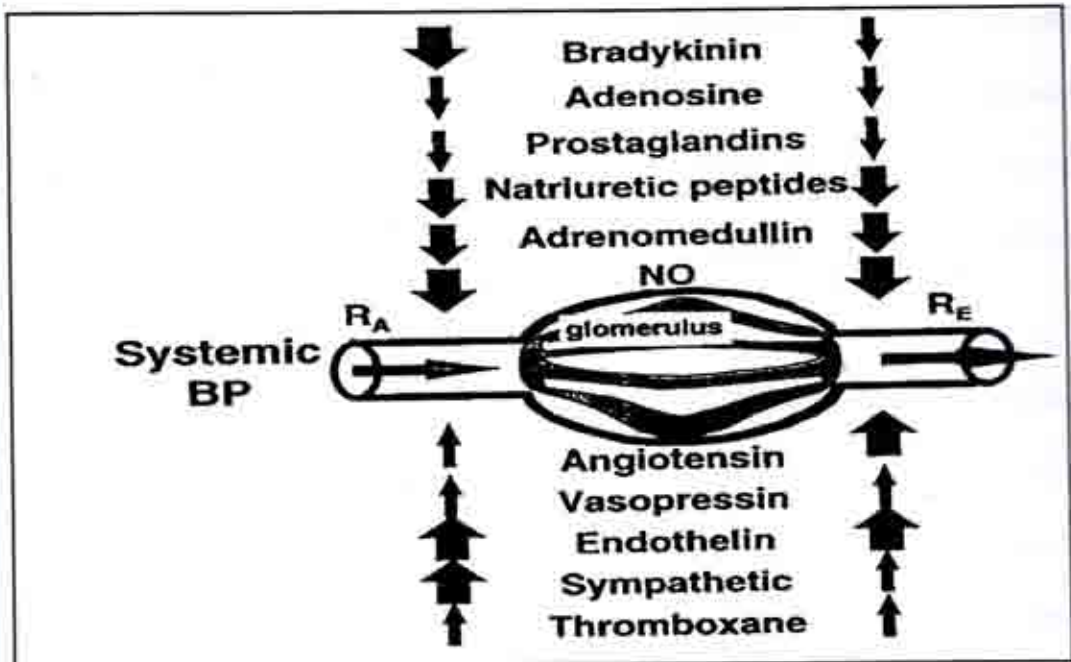
1. Jantung : - Hipertropi ventrikel kiri
 - Angina atau sebelumnya menderita infark miokard
 - Sebelumnya menjalani tindakan revaskularisasi
 - Gagal jantung
2. Stroke atau Transient ischemic attack
3. Nefropati
4. Penyakit arteri vaskuler
5. Retinopati.

Ginjal sebagai salah satu target organ cukup sering mengalami kelainan akibat hipertensi. Dari penelitian yang dilakukan oleh United States Renal Data System (USRDS) tahun 1992, sebanyak 30% penderita gagal ginjal terminal (GGT) yang diobati disebabkan oleh hipertensi esensial (Whelton et al, 1996; Zucchelli et al, 1996). Data dari USRDS juga memperlihatkan kecenderungan makin tingginya penderita gagal ginjal terminal akibat hipertensi esensial pada penduduk kulit hitam seperti terlihat pada keadaan berikut ini: tahun 1982 ditemukan kasus baru GGT sebanyak 102 orang/ sejuta penduduk pada orang Negro akibat hipertensi esensial, sedangkan pada orang kulit putih hanya ditemukan kasus baru GGT akibat hipertensi sebanyak 20 orang/ sejuta penduduk. Tahun 1987 pada orang Negro ditemukan kasus baru GGT akibat hipertensi sebanyak 143 orang/sejuta penduduk, sedangkan pada orang kulit putih hanya ditemukan kasus GGT baru sebanyak 22 orang/sejuta penduduk. Pada tahun 1992 kasus GGT baru akibat hipertensi esensial pada orang Negro sebanyak 217 orang/sejuta penduduk, sedangkan pada orang kulit putih hanya ditemukan kasus baru GGT akibat hipertensi esensial sebanyak 36

orang/sejuta penduduk (kutip Bianchi et al, 1999). Di negara lainnya seperti Filipina, 1,3% penderita GGT yang menjalani tranplantasi disebabkan oleh hipertensi esensial, Sedangkan di India 11,4% penderita GGT yang menjalani tranplantasi disebabkan oleh hipertensi esensial (kutip Sidabutar, 1992). Di Indonesia, Sidabutar (1992) pada penelitiannya di Jakarta tahun 1981 menemukan sebanyak 17 dari 815 penderita GGT baru (2,09%) disebabkan oleh hipertensi esensial dan menempati urutan nomor 8 dari berbagai penyebab GGT lainnya seperti glomerulonefritis kronik, penyakit ginjal obstruksi dan infeksi, nefropati diabetik, nefritis lupus dan lain-lain. Sukandar (1997) pada penelitiannya rumah sakit Hasan Sadikin Bandung selama kurun waktu 1990-1994 mendapatkan 10 dari 1027 kasus GGT baru (1,0%) adalah akibat hipertensi esensial dan merupakan nomor 7 terbanyak setelah glomerulopati, pielonefritis kronis, nefropati diabetik nefropati obstruktif kronis, nefropati urat dan penyakit ginjal polikistik. Di RSUP Dr.M.Djamil Padang, Djaafar (1999) dalam penelitiannya selama kurun waktu 1997-1999 mendapatkan 5 dari 62 kasus baru GGT disebabkan akibat hipertensi esensial (8,05%) dan merupakan urutan nomor 4 terbanyak setelah pielonefritis, glomerulonefritis serta penyakit ginjal obstruksi dan infeksi.

Pada ginjal terjadinya mikroalbuminuria ditentukan oleh dua mekanisme penting, yakni peningkatan tekanan hidrostatik intra glomerulus dan peningkatan permeabilitas membran basalis glomerulus terhadap albumin. Tekanan hidrostatik dipengaruhi oleh tekanan dan tonus arteriol aferen dan eferen (Bianchi et al, 1999). Dalam keadaan normal tonus pembuluh darah glomerulus diatur oleh interaksi antara zat yang bersifat vasoaktif (NO, bradikinin, prostasiklin dan lainnya) serta

zat yang bersifat vasokonstriktif (endotelin-1, angiotensin II, dan lainnya) pada arteriol aferen dan arteriol eferen. seperti tampak pada gambar disebelah.



Gambar 4. Faktor yang mengatur tonus pembuluh darah ginjal/ glomerulus (kutip Johnston, et al 1998).

Pada ginjal NO lebih banyak diproduksi sel endotel yang terletak pada bagian medula (vasa rekta) dibandingkan dengan endotel yang terdapat pada kortek ginjal. Disamping itu NO juga diproduksi oleh endotel yang terdapat pada makula densa, lapisan tebal tubulus proksimal dan epitel duktus koligen. (Romero et al, 1992; Raij et al, 1998; Mimran, 1998).

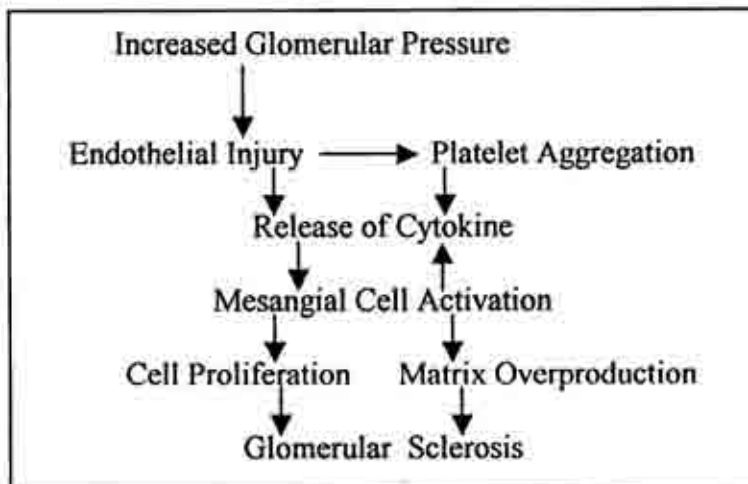
Dalam keadaan normal peningkatan tekanan darah sistemik akan menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen, sehingga tekanan darah yang tinggi tersebut tidak sampai pada glomerulus. Dengan demikian glomerulus terhindar dari kerusakan akibat peninggian tekanan darah tersebut. Ini disebut dengan mekanisme autoregulasi. Pada hipertensi mekanisme autoregulasi ini mengalami gangguan sehingga peninggian tekanan darah sistemik akan mengakibatkan peninggian

tekanan intra glomerulus. Disamping itu pada hipertensi juga terjadi disfungsi endotel, mengakibatkan terjadi gangguan keseimbangan vasodilator-vasokonstriktor, dimana justru yang menonjol adalah peran vasokonstriktor. Hal ini disebabkan oleh karena berkurangnya produksi NO oleh endotel atau penghancuran NO yang berlebihan oleh zat yang dibentuk endotel pada kondisi patologis tersebut, seperti oleh PGH_2 , TxA_2 dan anion superoksida (Johnston et al, 1998; Bianchi et al, 1999).

Peninggian tekanan darah sistemik disamping mengganggu mekanisme autoregulasi, juga menyebabkan perubahan pada tunika intima arteri preglomerular (arteri interlobaris, arteri arcuata dan arteriol aferen), yang dikenal dengan nama nefrosklerosis arteriol. Dengan terjadinya kelainan pada pembuluh darah tersebut pada awalnya mengakibatkan peninggian tekanan intraglomeruler sebagai manifestasi dini kelainan yang terjadi pada ginjal (Zucchelli et al, 1995; Mimran et al, 1996; Parving, 1996). Perubahan ini bersifat lambat namun progresif dan pada akhirnya menimbulkan gangguan pada fungsi ginjal. Tekanan intraglomerular yang meninggi akan menyebabkan terjadinya kerusakan membran basalis glomerulus sehingga terjadi kebocoran dimana albumin yang biasanya tidak dapat melewati membran basalis tersebut, sekarang akan sampai di tubulus dan selanjutnya dikeluarkan melalui urine.

Disamping peningkatan tekanan hidrostatis intraglomerulus, hal lainnya yang menyebabkan terjadinya mikroalbuminuria adalah peningkatan permeabilitas membran basalis glomerulus terhadap albumin dan ini disebabkan oleh terbentuknya "vascular endothelial growth factors", "vascular permeability factors"

yang dihasilkan oleh sel endotel atau oleh sel mesangial (Bianchi et al, 1999). Albumin yang melewati kapiler glomerulus ini selanjutnya akan meningkatkan kadar protein yang terdapat pada kapsula Bowman dan tubulus proksimal. Kelebihan protein pada kapsula Bowman dan tubulus proksimal ini akan menyebabkan kerusakan sel epitel pada kedua tempat tersebut, sehingga akan memperbesar kebocoran protein lagi melalui urine. Selanjutnya sel yang rusak tersebut akan menyebabkan diproduksi ET-1. Endotelin-1 ini disamping mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah, juga menimbulkan peradangan pada jaringan tubulo-interstitial dan pada akhirnya akan mengaktivasi fibroblast untuk membentuk matrik ekstraseluler (Jansen et al, 1996; Benigni et al, 1998; Preston, 1999). Adanya mikroalbuminuria merupakan petanda dini terjadinya peninggian tekanan intraglomerular sebagai manifestasi dini kelainan fungsi ginjal. Disamping itu mikroalbuminuria merupakan cermin telah terjadi disfungsi endotel pada penderita hipertensi esensial (Jansen et al, 1996; Mimran, 1998).

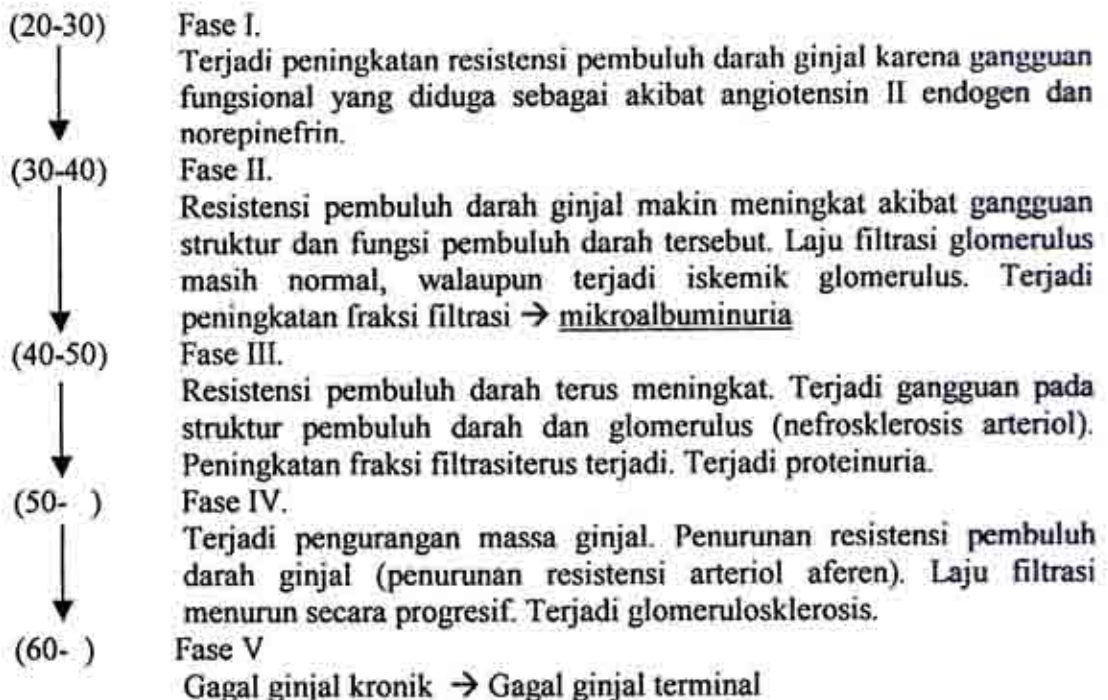


Gambar 5. Mekanisme kerusakan glomerulus akibat peninggian tekanan intraglomerular (Kutip Dworkin, 1996)

Dari kepustakaan dikatakan bahwa prevalensi mikroalbuminuria pada penderita hipertensi esensial bervariasi tergantung pada metode pemeriksaan yang dilakukan, lamanya seseorang menderita hipertensi, serta adekuat/ tidaknya pengobatan yang diberikan. Dilaporkan prevalensi mikroalbuminuria pada penderita hipertensi esensial berkisar antara 20-30% (Mimran et al, 1996; Parving, 1996). Peneliti lain melaporkan prevalensi mikroalbuminuria pada hipertensi esensial mencapai 40% (Diez, 1995). Sedangkan penderita hipertensi esensial yang jatuh pada penyakit ginjal tahap akhir prevalensinya berkisar 28-29% (Zucchelli et al, 1996).

Terjadinya mikroalbuminuria pada hipertensi esensial memerlukan waktu yang cukup lama seperti terlihat pada gambar dibawah ini

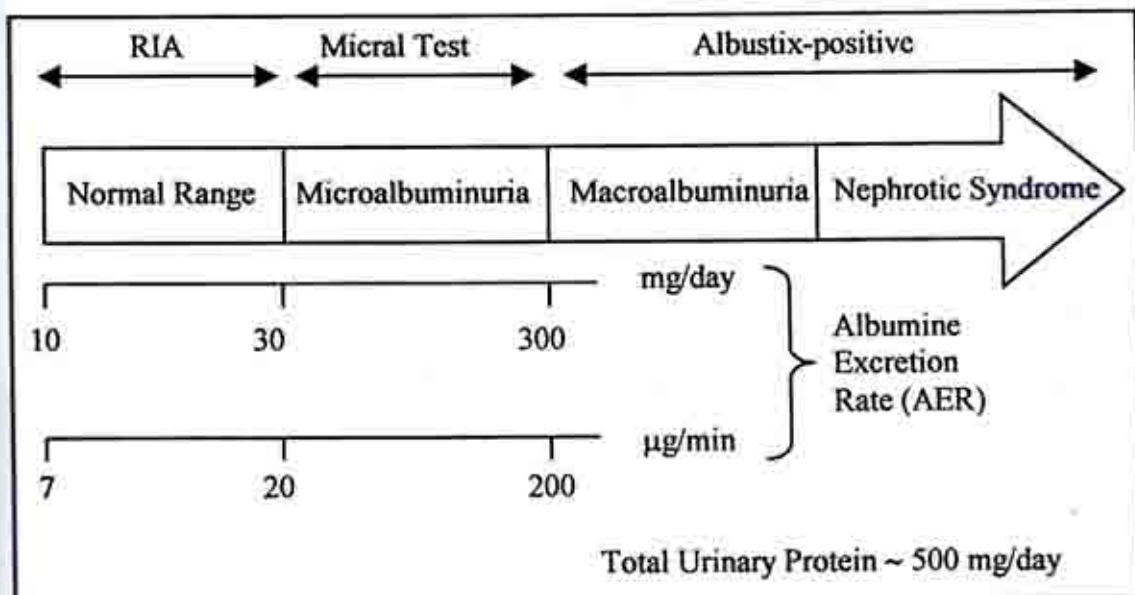
Waktu (Umur-tahun)



Gambar 6. Tahap kerusakan ginjal pada hipertensi esensial (kutip Bauer, 1990)

Pada gambar 6 tersebut tampak bahwa pada perubahan awal pada glomerulus akibat hipertensi adalah peningkatan resistensi arteriol aferen untuk melindungi glomerulus, sehingga tekanan intraglomerulus tetap normal (fase I dan II). Pada keadaan ini fraksi filtrasi (rasio laju filtrasi glomerulus dengan aliran darah ginjal) akan meningkat dan bila ini berlanjut terus dapat ditemukan adanya mikroalbuminuria. Berikutnya terjadi perubahan pembuluh darah ginjal yang bersifat "irreversible" dan mulai terjadi penurunan massa ginjal secara perlahan karena adanya iskemia (fase II-IV). Pada keadaan ini resistensi pembuluh darah ginjal terus meningkat, aliran darah ke ginjal semakin berkurang dan pada pemeriksaan dapat ditemukan adanya peningkatan nilai kreatinin/ penurunan kliren kreatinin. Pada keadaan ini juga dapat ditemukan adanya proteinuria. Proses ini memerlukan waktu selama beberapa dekade. Apabila penurunan massa ginjal mencapai titik kritis ($> 50\%$), maka prosesnya bersifat progresif dan penderita akan jatuh pada gagal ginjal kronis (fase V). Pada keadaan ini resistensi arteriol aferen sudah berkurang sehingga tidak mampu lagi melindungi glomerulus dari tekanan darah sistemik yang tinggi (Bauer et al, 1990).

Adanya albuminuria dapat diketahui dengan berbagai cara pemeriksaan, tergantung kadarnya dalam urine. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan menggunakan metode RIA, metode ELISA ataupun dengan Immuno Turbiditymetri. Disamping itu saat ini telah dikembangkan pula cara pemeriksaan albuminuria dengan menggunakan tes celup (micral test) (Minneti et al, 1997). Pada gambar disebelah ini dapat dilihat berbagai metode yang digunakan untuk pemeriksaan albumin dalam urine.



Gambar 7. Pemeriksaan albumin urine dengan berbagai metode (Kutip Tjokropawiro, 1997)

2.5. Pengobatan hipertensi

Tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk mengurangi angka morbiditas dan mortalitas serta mencegah/ mengurangi terjadinya progresifitas kerusakan target organ. Cara ini dapat dicapai dengan menurunkan tekanan darah sistolik sampai 140 mmHg atau kurang dan tekanan darah diastolik sampai 90 mmHg atau kurang, bahkan ada yang menganjurkan tekanan darah diturunkan sampai mencapai 130/85 mmHg (JNC IV, 1997). Percobaan yang dilakukan pada mencit yang menderita hipertensi/dibuat menjadi hipertensi sehingga terjadi glomerulosklerosis membuktikan, bahwa dengan memberikan obat anti hipertensi yang tepat, maka tekanan intraglomerulus dapat diturunkan sampai 75%, sehingga proses glomerulosklerosis juga dapat dikurangi/ diperlambat. Dengan demikian maka progresifitas kelainan ginjal untuk sampai pada gagal ginjal juga akan berkurang./bertambah lambat. Pada mencit yang tidak mendapat obat anti

hipertensi, tekanan intraglomerulusnya tidak berubah dan proses glomerulosklerosis tidak dapat dicegah (kutip Dworkin, 1996).

Untuk memulai pengobatan harus diperhitungkan risiko yang terdapat pada seseorang yang menderita hipertensi dan masuk kategori mana orang tersebut. (JNC VI, 1997; Moore et al, 1999). Adapun faktor risiko yang harus diperhatikan adalah sebagai berikut :

1. Merokok.
2. Dislipidemia.
3. Diabetes mellitus.
4. Jenis kelamin (Laki-laki dan wanita pasca menopause).
5. Terdapat riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskuler (wanita < 45 tahun atau laki-laki < 55 tahun).

Berdasarkan adanya tidak faktor risiko dan kerusakan target organ, maka dapat dibuat suatu kelompok risiko dan pengobatan yang akan dilakukan seperti tampak pada tabel dibawah ini.

Tabel 4. Kelompok risiko hipertensi dan pengobatannya (kutip JNC VI, 1997)

Tekanan darah (mmHg)	Kelompok Risiko A	Kelompok Risiko B	Kelompok Risiko C
Normal-tinggi 130-139/85-89	Modifikasi kebiasaan hidup	Modifikasi kebiasaan hidup	Pengobatan farmakologis
Stage I 140-159/90-99	Modifikasi kebiasaan hidup (sampai 12 bulan)	Modifikasi kebiasaan hidup (sampai 6 bulan)	Pengobatan farmakologis
Stage II-II ≥ 160/≥100	Pengobatan farmakologis	Pengobatan farmakologis	Pengobatan farmakologis

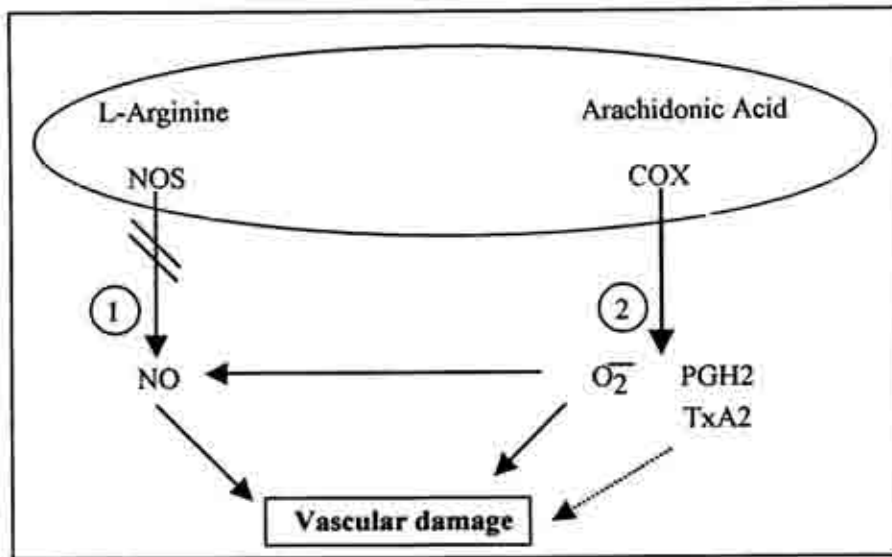
Keterangan

Kelompok risiko A : Tidak mempunyai faktor risiko/ kerusakan target organ.

Kelompok risiko B : Paling kurang mempunyai 1 faktor risiko, tidak termasuk diabetes, tidak mempunyai kerusakan target organ.

Kelompok risiko C : Terdapat kerusakan target organ dan/ atau diabetes, dengan/ tanpa faktor risiko.

Seperti telah diterangkan sebelumnya, bahwa pada penderita hipertensi terjadi disfungsi endotel yang mengakitnya berkurangnya produksi zat yang bersifat vasodilatasi seperti NO oleh endotel dan meningkatnya pembentukan zat yang bersifat vasokonstriksi seperti ET-1, PGH₂, TxA₂, dan lainnya. Untuk itu pilihan obat untuk hipertensi yang ideal sebaiknya yang dapat mengembalikan pemulihan produksi NO, sehingga dengan sendirinya zat vasokonstriktor akan berkurang produksinya. Disamping itu obat tersebut juga harus mampu melindungi ginjal dari kerusakan akibat hipertensi tersebut (sifat renoprotektif). Pada gambar dibawah ini tampak dimana kerja obat yang dapat mengembalikan produksi NO tersebut.



Gambar 8. Mekanisme yang menunjukkan tempat kerja obat hipertensi untuk memperbaiki pembentukan NO (kutip Viridis et al, 1998)

Saat ini terdapat 6 golongan obat anti hipertensi yang banyak dipakai, yakni (Kutip Leman, 2001) :

1. Diuretika
2. β blocker
3. Angiotensin converting enzyme inhibitor

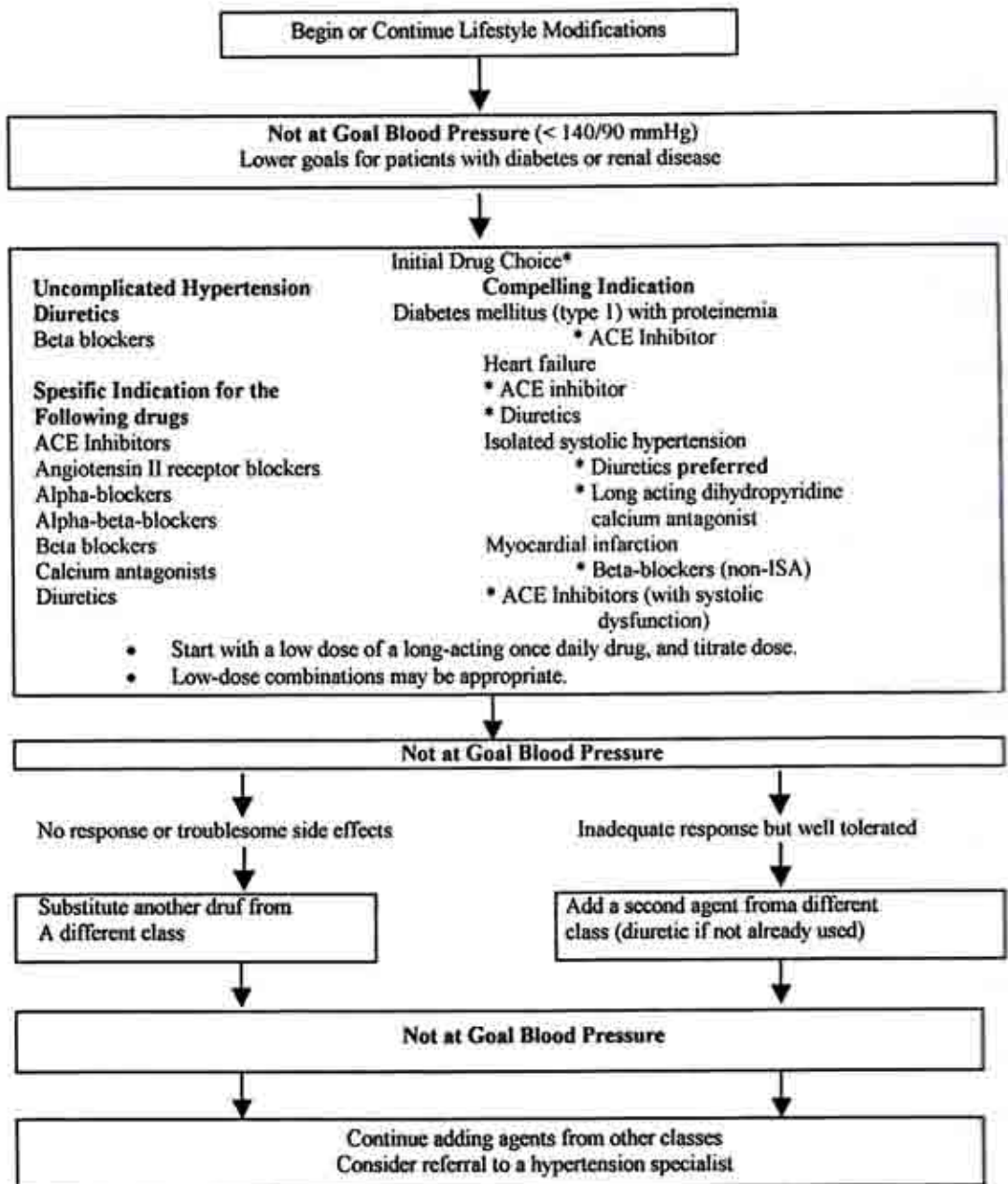
4. Kalsium antagonis
5. α blocker
6. Angiotensin II reseptor antagonis

Semua obat anti hipertensi akan menurunkan tekanan darah sistemik, akan tetapi pengaruh masing-masing golongan obat tersebut terhadap hemodinamik ginjal tidak sama. Pada keadaan ini walaupun tekanan darah telah turun, akan tetapi tekanan intraglomerulus tetap tinggi. Hal ini terbukti walaupun insiden penyakit kardiovaskuler dan stroke berkurang dengan menurunkan tekanan darah, akan tetapi insiden gagal ginjal kronis karena hipertensi tetap tinggi (Jaimes et al, 1996). Suatu obat anti hipertensi dikatakan bersifat renoprotektif apabila dapat menurunkan tekanan darah sistemik dan menjaga supaya tekanan intraglomerulus tetap normal pada penderita hipertensi esensial (Bauer et al, 1996).

Dari berbagai laporan, salah satu golongan obat anti hipertensi yang telah diteliti secara luas efek renoprotektifnya adalah golongan angiotensin converting enzyme inhibitor, yakni kaptopril (Bauer, 1996). Perinotto (1997) pada penelitiannya juga melaporkan bahwa kalsium antagonis (amlodipin) juga bersifat renoprotektif. Golongan obat anti hipertensi lainnya yang juga telah diteliti efek renoprotektifnya adalah diuretik (indapamide SR) (Leonetti, 2000). Dari ketiga obat tersebut diatas, hanya amlodipin dan Indapamide SR yang memenuhi kriteria sebagai obat anti hipertensi yang sesuai dengan rekomendasi oleh FDA, yakni obat anti hipertensi yang mempunyai TP rasio $> 0,5$.

Joint National Committee 1997, telah membuat suatu algoritma dalam penatalaksanaan hipertensi seperti tampak disebelah.

Algoritma penatalaksanaan hipertensi (kutip JNC VI, 1997)



Pada algoritma tersebut, diuretik masih merupakan obat pilihan pertama, terutama untuk penderita hipertensi tanpa komplikasi, hal yang sama juga diusulkan oleh Kaplan (Kaplan, 1996; Kaplan et al, 1996). Dalam 50 tahun terakhir ini diuretik dilaporkan masih merupakan obat anti hipertensi yang cukup efektif menurunkan tekanan darah, sehingga :

1. Diuretik akan selalu mempunyai tempat dalam pengobatan hipertensi.
2. Dosis rendah akan mengurangi efek samping, tetapi tetap efektif.
3. Harga obat anti hipertensi golongan diuretik ini lebih murah dibandingkan dengan golongan lainnya.

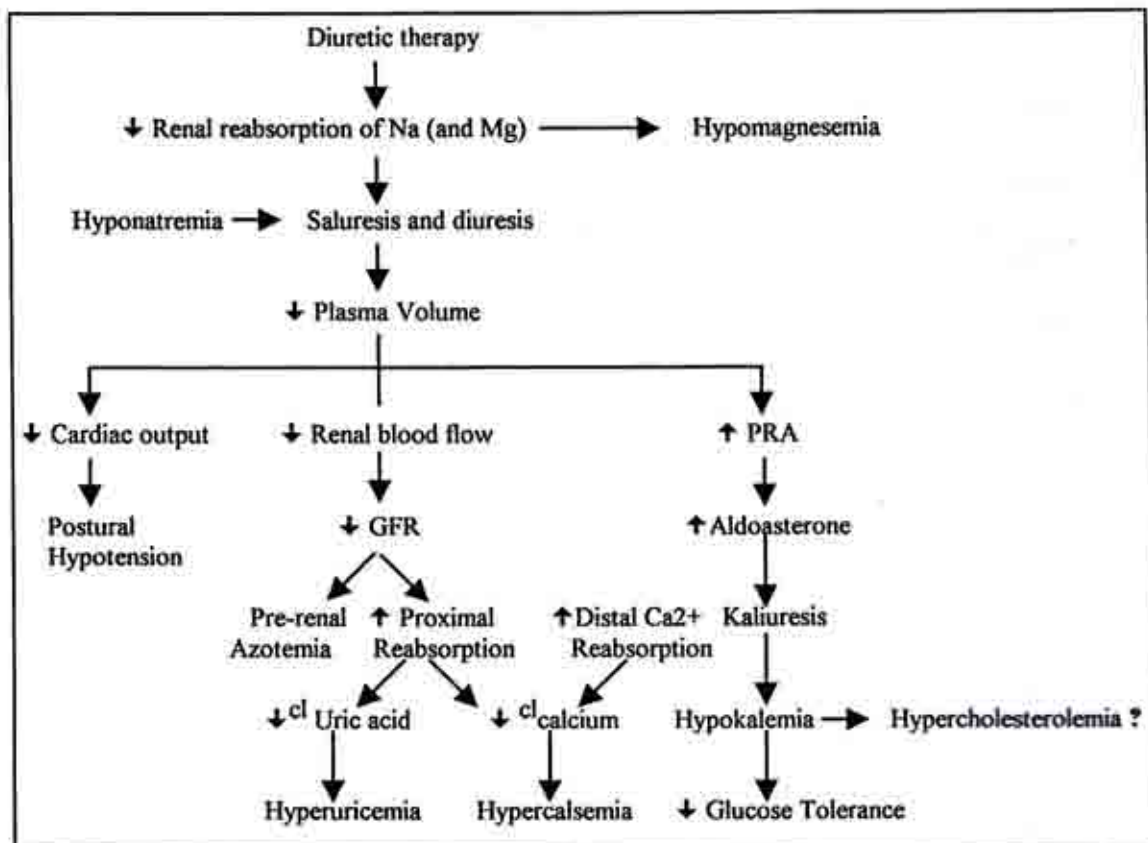
Dengan berkembangnya penemuan obat hipertensi yang baru, terutama golongan anti converting enzyme inhibitor (ACE Inhibitor) dan golongan kalsium antagonis (Ca antagonist) maka tersedia berbagai pilihan yang digunakan pada pengobatan hipertensi (Pudji Raharjo, 2000). Namun dalam memilih obat hipertensi yang akan digunakan, ada beberapa hal yang diperlu diperhatikan seperti : obat mempunyai masa kerja selama 24 jam, diberikan 1 x/ hari dan mempunyai Trough to Peak Ratio (TP ratio) lebih dari 50% (Elliott, 1994; JNC VI, 1997; WHO-ISH, 1999).

Pada kesempatan ini akan dibahas 2 golongan obat anti hipertensi ,yakni golongan diuretik dan golongan kalsium antagonis.

2.5.1. Diuretik

Seperti telah disampaikan sebelumnya, pada JNC VI diuretik masih merupakan pilihan pertama obat anti hipertensi, terutama hipertensi tanpa komplikasi. Salah satu protipe golongan diuretik ini adalah tiazid. Hidroklortiazid (HCT) merupakan derivat tiazid yang telah digunakan sebagai obat anti hipertensi sejak 50 tahun yang lalu. Cara kerja obat ini adalah dengan menghambat reabsorpsi natrium pada tubulus distal, sehingga obat ini bersifat natriuresis. Akan tetapi penggunaan HCT dalam

waktu cukup lama akan menimbulkan efek samping seperti gangguan metabolik dan gangguan elektrolit, seperti tampak pada gambar dibawah ini



Gambar 9. Mekanisme efek samping akibat pemakaian tiazid (kutip Kaplan, 1994).

Karena efek samping tersebut, maka HCT jarang dipakai sebagai obat anti hipertensi dalam jangka panjang, sedangkan pada umumnya hipertensi memerlukan pengobatan waktu yang cukup lama. Akan tetapi ada golongan diuretik yang dari berbagai hasil penelitian walaupun diberikan dalam jangka panjang tidak menimbulkan efek samping seperti tersebut diatas yaitu Indapamide. Indapamide disamping dapat menurunkan tekanan darah juga dapat bersifat renoprotektif, bahkan cukup aman jika diberikan pada

penderita diabetes melitus dan gagal ginjal karena tidak menimbulkan gangguan metabolisme lipid dan asam urat (Yogiantoro, 1998).

2.5.1.1. Indapamide

Indapamide adalah preparat diuretik anti hipertensi dari golongan indolin dengan struktur kimia berbeda dengan tiazid. Senyawa indapamide mempunyai daya larut dalam lemak 50-80 x lipat dibandingkan dengan tiazid. Karena sifatnya ini indapamide dapat terakumulasi pada otot polos pembuluh darah dengan konsentrasi 10 x lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi dalam plasma. Hal yang sama juga terjadi pada ikatan dengan protein plasma yakni sekitar 76-79%. Ikatan protein yang tinggi ini merupakan salah satu faktor penyebab panjangnya waktu paruh indapamide, sehingga cukup diberikan sekali sehari.

Sebagian besar Indapamide yang ada dalam tubuh (90%) mengalami metabolisme di hepar dan hasil metabolitnya sebanyak 60-70% dikeluarkan melalui ginjal dan sisanya melalui hepar. Waktu paruh eliminasi diperkirakan sekitar 18 jam, sehingga cukup diberikan sekali dalam sehari. Obat ini akan berikatan dengan elastin, suatu polimer yang banyak terdapat pada otot polos pembuluh darah (Leonetti, 2000). Indapamide menurunkan tekanan darah dengan melalui 2 mekanisme, yakni:

a. Efek diuretik.

Sebagaimana halnya diuretik, golongan tiazid, indapamide juga mempunyai efek diuretik yang sama, dimana akan menyebabkan ekskresi natrium dan air dengan cara menghambat reabsorpsi natrium pada tubulus distal bagian proksimal. Hal yang menarik pada Indapamide adalah ekskresi kalium lebih rendah dari ekskresi natrium, sehingga insiden hipokalemia jarang terjadi. Penggunaan indapamide hanya menimbulkan diuresis sekitar 600 ml/hari. Meskipun bersifat diuretik, akan tetapi Indapamide tidak mempengaruhi laju filtrasi glomerulus dan aliran darah ginjal (Kutip Yogiarto, 1998).

b. Efek vaskuler

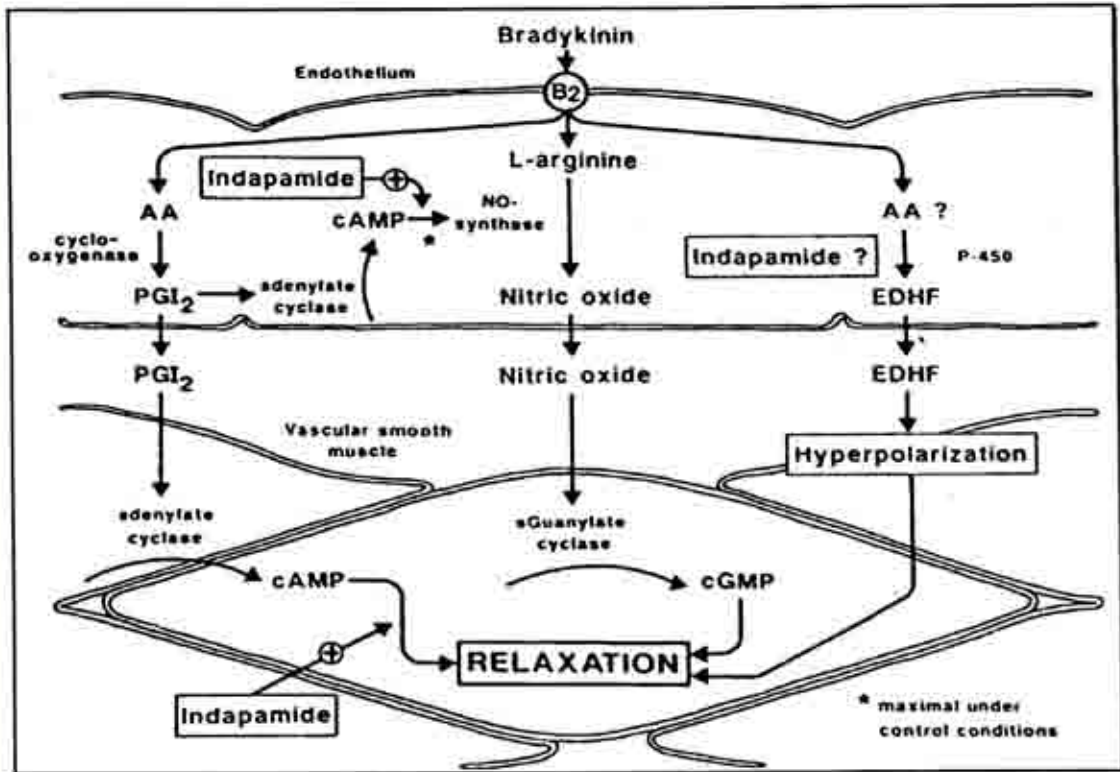
Efek vaskuler indapamide adalah dengan jalan mengaktifkan cAMP dan NO sintase, dimana NO sintase berperan dalam merangsang pembentukan NO dari L-arginin. NO yang terbentuk selanjutnya mempengaruhi sGuanilat siklase dalam merubah cAMP menjadi cGMP. Siklik guanidine mono pospat (cGMP) ini selanjutnya akan menghambat ion Ca^{2+} masuk kedalam sel otot polos pembuluh darah, sehingga terjadi relaksasi (Junquero, 1991).

Pengaruh indapamide terhadap otot polos pembuluh darah adalah menurunkan reaktifasi dari lapisan pembuluh darah

yang ditempati obat tersebut. Urlich dkk melakukan percobaan pada pembuluh darah tikus melaporkan, bahwa dengan konsentrasi $0,5-2 \times 10^{-4}$ gm/ml dapat mengurangi efek kontraksi akibat pengaruh angiotensin dan norepinefrin. Hal yang sama juga dilaporkan Kyncei dkk pada percobaannya terhadap pembuluh aorta dan vena kava inferior tikus dan kelinci. Pruss dkk melaporkan, dengan konsentrasi 10^{-4} gm/ml indapamide dapat mengurangi amplitudo aksi potensial, mengurangi masuknya ion kalsium dan mengurangi fase kontraksi. Jadi dengan menghambat masuknya ion kalsium akan mengurangi kontraksi pembuluh darah, sehingga disimpulkan bahwa indapamide mempunyai efek langsung terhadap pembuluh darah (kutip Yogiarto, 1998).

Penelitian terbaru tentang indapamide 1,5 mg dalam bentuk sustained release (indapamide SR) membuktikan bahwa dosis 1,5 mg/hari mempunyai efektifitas yang sama dengan dosis 2,5 mg. Indapamide SR ini cukup diberikan sekali dalam sehari, mempunyai TP rasio 0,85-0,89. Dari berbagai penelitian juga dilaporkan, bahwa indapamide SR mempunyai efektifitas yang sama dengan amlodipin 5 mg dalam menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi esensial (Mallion et al, 1996; Donnelly, 1999; Mutschler et al, 1999; Kalim, 2000; Plante, 2000; Kalim, 2001). Pada gambar disebelah dapat dilihat

tempat bekerja indapamide pada endotel dan otot polos pembuluh darah.



Gambar 10. Mekanisme kerja Indapamide (kutip Junquero, et al, 1991)

Pada ginjal indapamide disamping bersifat diuretik, juga mempunyai efek sebagai berikut : meningkatkan produksi PGI₂ dan PGE₂, mengurangi sklerosis pembuluh darah ginjal, menghambat produksi radikal bebas dan bersifat "radical scavenger" dan pada akhirnya mengurangi mikroalbuminuria (Uehara et al, 1992; Baitaillard et al, 1999).

Karena Indapamide termasuk golongan diuretik, maka pada penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan efek samping berupa : hipokalemia, peninggian kadar asam urat, sakit kepala,

dizziness, kelemahan, kram otot dan hipotensi ortostatik serta reaksi alergi. Namun efek samping tersebut insidennya sangat jarang (Chaffman et al, 1988).

2.5.1.2. AMLODIPIN

Amlodipin merupakan salah satu golongan kalsium antagonis dihydropiridin yang sering dipakai sebagai obat anti hipertensi, angina pectoris dan penyakit jantung iskemik. Amlodipin mempunyai selektifitas yang tinggi terhadap otot pembuluh darah. Amlodipin mempunyai affinitas 80 kali lebih tinggi terhadap pembuluh darah dibanding affinitasnya terhadap otot jantung, sehingga efeknya terhadap penurunan tekanan darah lebih banyak disebabkan oleh penurunan resistensi pembuluh darah dibandingkan dengan penurunan curah jantung. Disamping itu dari penelitian juga dilaporkan bahwa dosis yang dibutuhkan untuk menurunkan tekanan darah mempunyai efek minimal terhadap nodus sino atrial dan nodus atrioatrikuler pada jantung. Dengan demikian penurunan tekanan darah yang terjadi, tidak diiringi oleh peningkatan denyut jantung. Pemberian amlodipin hanya sedikit berpengaruh terhadap ekskresi natrium dan air pada ginjal, tidak mempengaruhi metabolisme glukosa, profil lipid dan asam urat (Arini, 1995; Nayler, 1997). Amlodipin 5mg/hari cukup efektif dalam menurunkan tekanan darah dan pada penderita hipertensi

sedang dan ringan , bahkan lebih baik dibandingkan dengan lisinopril dosis 10 mg/ hari (Bossini , 1997; Franchi, 1997) .

Amlodipin terutama bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium kedalam sel otot polos pembuluh darah melalui saluran kalsium tipe L sub unit α_1 , sehingga mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah. Seperti kita ketahui saluran kalsium tipe L ini banyak terdapat pada otot polos pembuluh darah , otot jantung (Nayler, 1997). Disamping itu dengan menghambat masuknya ion Ca^{2+} kedalam sel, amlodipin mampu menghambat aktivasi platelet, vasokonstriksi dan menghambat produksi ET-1. Dengan demikian amlodipin mampu memperbaiki disfungsi endotel pada penderita hipertensi esensial (kutip Leman, 2001).

Amlodipin diserap hampir sempurna pada saluran cerna, mempunyai kadar puncak setelah 8-12 jam pemberian serta mempunyai masa paruh eliminasi 35-45 jam. Dengan demikian amlodipin cukup diberikan sekali dalam sehari. Amlodipin dimetabolisme di hati dan hasil metabolisemenya dikeluarkan dalam bentuk tidak aktif melalui urine dan feses. Disamping itu Amlodipin juga memenuhi kriteria yang ditentukan oleh FDA sebagai obat anti hipertensi, yakni mempunyai TP rasio sebesar 0,66 (Bossini, et al, 1997; Nayler, 1997).

Pada ginjal amlodipin mempunyai efek sebagai berikut : vasodilatasi arteriol aferen, meningkatkan laju filtrasi glomerulus,

mengurangi mikro albuminuria, sedikit meningkatkan ekskresi natrium dengan cara menghambat reabsorpsinya pada tubulus dan menghambat proliferasi sel mesangial serta mengurangi “shear stress”. Disamping itu amlodipin juga secara tidak langsung menghambat konstiksi pembuluh darah ginjal oleh angiotensin II dan ET-1 (Shultz, 1992, Nayler, 1997;.

Berhubung karena efek yang ditimbulkan amlodipin adalah mengurangi resistensi pembuluh darah, maka efek samping yang sering terjadi akibat pemakaian tersebut adalah: edema , sakit kepala, flushing, takikardia/ palpitasi, dispepsia, dizziness, nausea (Pessina, 1997; Simonetti et al, 1997).

2.5.1.3. Kesetaraan Indapamide dengan amlodipin

Indapamide SR dan Amlodipin 5 mg mempunyai kesetaraan dalam berbagai hal seperti keadaan berikut :

- a. Indapamide SR dan amlodipin mempunyai waktu paruh yang cukup panjang yakni masing-masing 18 jam dan 35 jam, sehingga kedua obat tersebut cukup diberikan sekali dalam sehari (Nayler, 1997; Leonetti, 2000).
- b. Indapamide SR dan amlodipin mempunyai sama-sama efektif dalam mengontrol tekanan darah selama 24 jam (Pessina, 1997; Asmar et al, 1999).

- c. Indapamide SR dan amlodipin sama-sama mempunyai sifat renoprotektif (Perinotto, 1997; Yogiantoro, 2000).
- d. Indapamide SR dan amlodipin mempunyai efektifitas yang sama dalam menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi esensial ringan dan sedang (Yogiantoro, 2000, Emeriau, 2001).
- e. Indapamide SR dan amlodipin mempunyai TP rasio $> 0,5$, sehingga kedua memenuhi kriteria yang ditetapkan oleh FDA sebagai obat anti hipertensi (Kalim, 2001).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Bahan penelitian

Penelitian dilakukan dari Bulan Januari sampai dengan bulan Juli tahun 2001 terhadap 60 orang penderita hipertensi esensial yang berobat jalan di poliklinik khusus ginjal-hipertensi penyakit dalam RSUP Dr.M.Djamil Padang. Penderita dibagi atas 2 kelompok, yaitu kelompok I mendapat obat antihipertensi indapamide dan kelompok II mendapat obat anti hipertensi amlodipin.

3.1.1. Seleksi subjek

a. Kriteria inklusi

Penderita yang diikutkan dalam penelitian ini adalah penderita hipertensi esensial stage 1 dan 2 menurut kriteria JNC VI tahun 1997 dengan mikroalbuminuria.

b. Kriteria eksklusi

- Hipertensi sekunder
- Nefropati DM
- Dekompensasio kordis
- Infark miokard/ stroke 6 bulan sebelum penelitian
- Hamil
- Hiperurisemia/ artritis gout

- Kebiasaan diet tinggi protein
- Infeksi saluran kencing
- Gangguan elektrolit (natrium dan kalium)
- Multipel mieloma

c. Kriteria penghentian pengobatan

- Saat penelitian

Pengobatan dihentikan bila ternyata tekanan darah penderita tidak terkontrol, yakni tekanan sistolik lebih dari 180 mmHg atau tekanan darah diastolik lebih dari 110 mmHg atau terdapat efek samping lain yang cukup serius, sehingga pengobatan perlu dihentikan.

- Pada akhir pengobatan

Pengobatan dihentikan pada kunjungan terakhir, yakni pada akhir minggu ke 12 pengobatan.

3.1.2. Obat yang digunakan

a. Indapamide

Indapamide (Natrilik SR) diberikan dalam bentuk kapsul dengan dosis 1,5 mg dan diberikan 1 x/sehari, diminum pada pagi hari. Obat tersebut diberikan selama 12 minggu. Penderita yang mendapat indapamide dimasukkan pada kelompok I.

b. Amlodipin

Amlodipin (tensivask) diberikan dalam bentuk kapsul dengan dosis 5 mg dan diberikan 1 x/sehari, diminum pada pagi hari. Obat tersebut

diberikan selama 12 minggu Penderita yang mendapat amlodipin dimasukkan pada kelompok II.

c. Plasebo

Plasebo diberikan juga dalam bentuk kapsul dan diberikan pada kedua kelompok selama 2 minggu sewaktu periode "Run-in ". Plasebo diminum sekali sehari pada pagi hari.

3.1.3. Surat persetujuan

Semua penderita hipertensi yang dilibatkan dalam penelitian ini diminta persetujuannya secara tertulis dengan sukarela setelah terlebih dahulu diberi penjelasan segala sesuatu tentang penelitian ini.

3.2. Metodologi penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinik tersamar ganda secara simultan (*double blind randomized, simultanly, clinical trial*) terhadap obat anti hipertensi indapamide dan amlodipin pada penderita hipertensi esensial "stage" 1 dan 2 dengan mikroalbuminuria. Semua penderita yang memenuhi kriteria untuk penelitian ini dibagi dalam dua kelompok, berdasarkan "*Number Table Random*" yakni kelompok I yang mendapat indapamide dan kelompok II yang mendapat amlodipin

3.2.1. Cara seleksi penderita

Penderita yang telah memenuhi kriteria inklusi diberi nomor urut dari 1 sampai 60. Dua minggu pertama (periode run-in) semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi tersebut mendapat plasebo dan obat anti

hipertensi yang diminum sebelumnya dihentikan sama sekali pada periode tersebut. Pada awal minggu ke 3 (M 0) pasien diberikan obat dengan hanya memberi nomor pada penderita tersebut sampai sebanyak 60 orang. Penderita diperiksa ulang 6 minggu (M 6) dan 12 minggu (M 12) kemudian. Setelah semua pemeriksaan selesai yakni pada akhir minggu ke 12, barulah dibuka kode nomor tersebut, sehingga baru diketahui apakah penderita tersebut mendapat indapamide ataukah mendapat amlodipin. Pada semua penderita tersebut dilakukan pemeriksaan sebagai berikut :

3.2.2. Anamnesa

Anamnesa dilakukan dengan teliti mulai dari umur, jenis kelamin, lama menderita hipertensi, obat antihipertensi yang diminum sebelumnya, riwayat hipertensi dalam keluarga.

3.2.3. Pemeriksaan fisik

a. Tekanan darah

Tekanan darah diambil sebanyak 3 kali pada waktu kunjungan dan diambil nilai rata-rata sistolik dan diastoliknyanya. Sebelum dilakukan pengukuran tekanan darah, penderita disuruh istirahat berbaring selama 5 menit. Jarak waktu pengambilan tekanan darah antara yang satu dengan lainnya dilakukan dalam interval waktu 1 menit. Pengukuran tekanan darah dilakukan dalam ruang pemeriksaan pada posisi berbaring telentang ditempat tidur. Alat yang digunakan adalah sfigmomanometer. Manset dipasang 2-3 cm diatas fossa kubiti. Pemompaan dilakukan sampai 10 mmHg diatas tekanan sistolik, kemudian diturunkan dengan

kecepatan 2-3 mmHg perdenyut jantung. Tekanan sistolik dicatat pada saat terdengar bunyi korotkoff I dan tekanan diastolik dicatat pada saat bunyi menghilang (korotkoff V).

b. Funduskopi

Pemeriksaan funduskopi dilakukan pada poliklinik mata dengan jalan mengkonsultasikan penderita hipertensi pada bagian tersebut. Hanya penderita dengan pemeriksaan funduskopi KWI-II yang dimasukkan pada penelitian ini, karena bila ditemukan pemeriksaan funduskopi dengan KW III-IV, penderita tersebut harus segera mendapatkan pertolongan, sehingga tidak dimasukkan dalam penelitian ini.

c. Pemeriksaan elektrokardiografi

Pemeriksaan elektrokardiografi dilakukan pada poliklinik jantung, diambil 12 sandapan. Mesin EKG digerakkan dengan kecepatan 25 mm/detik. Dikatakan LVH, apabila memenuhi kriteria sebagai berikut : apabila $S \text{ di } V1 + R \text{ di } V5 > 35 \text{ mm}$ atau $R \text{ di } V5-V6 > 26 \text{ mm}$. Penderita yang pada pemeriksaan EKGnya jelas memperlihatkan adanya kelainan seperti adanya gelombang QS, ST elevasi/depresi atau gelombang T terbalik tidak dimasukkan pada penelitian ini, karena penderita tersebut harus diberikan vasodilator seperti golongan nitrit yang sudah barang tentu akan mempengaruhi hasil penelitian ini.

d. Pemeriksaan laboratorium

Bahan untuk pemeriksaan laboratorium mencakup darah dan urine. Darah yang diambil adalah darah vena pada regio fossa antekubiti, diambil sebanyak 10 cc. Sebelum darah diambil, terlebih dahulu penderita puasa minimal selama 10 jam. Pemeriksaan darah ini dilakukan sebanyak 3 kali, yakni pada kunjungan minggu ke 0 (M 0), minggu ke 6 (M 6) dan kunjungan minggu ke 12 (M 12) pengobatan. Pemeriksaan urine berasal dari urine pagi hari.

Pemeriksaan kimia darah mencakup : gula darah puasa, kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, trigliserida, ureum, kreatinin, asam urat, SGOT, SGPT, natrium dan kalium. Sedangkan pada urine dilakukan pemeriksaan mikroalbuminuria dengan stik micral test.

Variabel yang diperiksa mencakup :

- Gula darah puasa : (secara fotometer dengan reagen Boehringer Mannheim). Nilai normal < 126 mg%)
- Lipid (dengan reagen Boehringer Mannheim)
 - Kolesterol total (nilai normal < 220 mg)
 - Kolesterol HDL (nilai normal pria > 45 mg%, wanita > 55 mg%)
 - Kolesterol LDL (nilai normal < 150 mg%)
 - Trigliserida (nilai normal < 150 mg%)

- Ureum (menggunakan reagen **Boehringer mannheim**). Nilai normal 20-40 mg%.
- Kreatinin (menggunakan reagen **Boehringer Mannheim**). Nilai normal 0,7-1,1mg%).
- Asam urat (menggunakan reagen **Boehringer Mannheim**). Nilai normal 3,4-7 mg%
- SGOT (menggunakan reagen **Boehringer Mannheim**). Nilai normal sampai 37 u/l.
- SGPT (menggunakan reagen **Boehringer Mannheim**). Nilai normal sampai 40 u/l.
- Natrium (menggunakan alat **AVL OMNI™ 1-9**), nilai normal 135-145 mmol/l
- Kalium (menggunakan alat **AVL OMNI™ 1-9**), nilai normal 3,5-4,5 mmol/l
- Micral test. Pemeriksaan micral test dikerjakan dengan memeriksa sampel urine pagi hari. Kemudian stik micral test yang telah disiapkan dicelupkan kedalam sampel tersebut sampai batas yang telah ditentukan selama 5 detik. Setelah itu stik dikeluarkan dan dibiarkan selama 1 menit, lalu dibaca dengan melihat perubahan warna pada stik

tersebut dan kemudian dicocokkan dengan warna standar yang telah ditentukan seperti keadaan dibawah ini :

Putih (-)	Jika kadar albumin urine 0 mg/hr
Merah muda (+)	Jika kadar albumin urine 0-20 mg/hr
Merah (++)	Jika kadar albumin urine 20-50 mg/hr
Merah tua (+++)	Jika kadar albumin urine 50-100 mg/hr

Pemeriksaan micral test ini dilakukan sebanyak 3 kali, yakni pada waktu kunjungan periode run-in, 6 minggu setelah periode run-in (M 6) dan waktu kunjungan akhir pengobatan (M 12).

3.3. Pemantauan efek samping obat

Pemantauan efek samping obat selama mendapat pengobatan dilakukan sebanyak 2 kali, yakni pada waktu kunjungan 6 minggu setelah periode run-in dan waktu kunjungan 12 minggu setelah periode run-in.

3.4. Parameter renoprotektif.

Pada penelitian ini parameter renoprotektif yang diperiksa terdiri dari :

- a. Penurunan tekanan darah.
- b. Penurunan derajat mikroalbuminuria.
- c. Perubahan kadar ureum dan kreatinin serum.

Disamping itu para meter lain yang diperiksa meliputi perubahan kimia klinik lainnya seperti kadar gula darah puasa, profil lipid, kadar asam urat, SGOT, SGPT, natrium, kalium serta efek samping yang terjadi akibat pemakaian kedua obat tersebut.

3.5. Analisa statistik

Analisa statistik dilakukan pada kedua kelompok setelah perlakuan selama 6 minggu dan setelah 12 minggu. Data diolah secara komputerisasi pada bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat FK Unand dengan program SPSS 10. Harga rata-rata dinyatakan bersama dengan simpang baku ($X \pm SD$) untuk menunjukkan populasi yang sebenarnya. Analisa data menggunakan uji statistik uji t, analisis varian (ANOVA), uji regresi serta Chi Square test dan dengan batas kemaknaan $p < 0,05$.