

# Perbedaan Pola Sirkadian Tekanan Darah pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Pra dan Pasca Transplantasi Ginjal Di RSCM

Marihot Tambunan<sup>1,2</sup>, Endang Susalit<sup>1</sup>, Dharmeizar<sup>1</sup>, C. Martin Rumende<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Penyakit Dalam, Rumah Sakit PGI Cikini, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

## ABSTRAK

**Pendahuluan.** Meningkatnya tekanan darah (TD) 24 jam dan *nondipper* merupakan faktor risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Prevalensi hipertensi dan *nondipper* pada Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 dalam Terapi Dialisis (PGK 5D) masih sangat tinggi. Transplantasi ginjal akan memperbaiki TD dan *nondipper*. Namun demikian, satu bulan pasca transplantasi ginjal, kebutuhan dosis obat imunosupresan masih cukup tinggi yang dapat mengakibatkan hambatan penurunan TD. Perlu dilakukan studi untuk mengetahui seberapa dini perubahan pola sirkadian, sehingga dapat dijadikan pertimbangan penatalaksanaan hipertensi yang lebih tepat pada pasien PGK 5D pra dan pasca transplantasi ginjal.

**Metode.** Studi *Pre experimental* dengan *before and after design* dilakukan pada 15 pasien PGK 5D/ Pra Transplantasi Ginjal berusia 18–60 tahun di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta pada Oktober-Desember 2014. Dilakukan pengumpulan urin 24 jam, pemeriksaan LFG dan pengukuran TD 24 jam dengan 24 hrs ABPM pada pra dan satu bulan pasca transplantasi ginjal.

**Hasil.** Terdapat 12 subjek *nondipper* dan 3 subjek *dipper* pada pasien PGK Pra Transplantasi Ginjal. Satu bulan pasca transplantasi ginjal, seluruh subjek (15 orang) memperlihatkan keadaan *nondipper*. Uji McNemar tidak dapat dilakukan karena seluruh subjek PGK satu bulan pasca transplantasi ginjal *nondipper* (homogen). Penurunan rerata TD sistolik 24 jam pasien PGK satu bulan pasca transplantasi ginjal tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), namun demikian penurunan rerata TD diastolik 24 jam bermakna ( $p < 0,05$ ).

**Simpulan.** Berdasarkan hasil studi, dapat disimpulkan bahwa belum terdapat perbaikan *nondipper* pada pasien satu bulan Pasca Transplantasi Ginjal.

**Kata kunci:** dipper, nondipper, pasca transplantasi, PGK, Pola sirkadian TD

## PENDAHULUAN

Pola sirkadian tekanan darah merupakan pola tekanan darah (TD) yang berlangsung secara terus menerus dan berulang secara konstan. Pola ini membentuk kurva yang meningkat pada awal pagi hari dan diikuti penurunan pada siang dan sore hari serta menggambarkan tekanan darah paling rendah pada malam hari. Penurunan tersebut, pada pola normal di malam hari yaitu sebesar 15-25% dari TD pagi dan siang hari. Apabila penurunan tersebut sebesar 10-20% disebut *dipper* sedangkan  $<10\%$  disebut *nondipper*.<sup>1-3</sup>

Keadaan *nondipper* yang berlangsung lama akan mengakibatkan beban tekanan darah yang menyebabkan terjadinya hipertrofi ventrikel kiri, penebalan dinding arteri karotis dan pembentukan plak aterosklerotik, mikroalbuminuria, penyakit serebrovaskular, penyakit jantung kongestif dan jantung koroner, juga kerusakan

ginjal. Beberapa penelitian retrospektif menyatakan terdapat hubungan keadaan *nondipper* dengan peningkatan progresivitas penyakit ginjal. Fungsi ginjal yang semakin menurun akan meningkatkan proporsi *nondipper*, terutama terlihat jelas pada Penyakit Ginjal Kronik Tahap Akhir (PGTA) dan pada Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 dalam Terapi Dialisis (PGK 5D).<sup>4</sup>

Kekerapan *nondipper* pada pasien PGTA dan PGK 5D sangat tinggi sekitar 74–82%.<sup>5-9</sup> Prevalensi hipertensi pada PGK 5D juga masih sangat tinggi sekitar 80–90%.<sup>9</sup> Sebabnya, hipertensi pada pasien PGK 5D seringkali sulit dikontrol meskipun dengan beberapa macam obat hipertensi. Faktor yang paling dominan penyebab hipertensi pada PGK 5D adalah terjadinya penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan peningkatan volume cairan ekstraselular tubuh akibat sangat menurunnya produksi urin.

Pasien PGK 5D yang menjalani transplantasi ginjal akan mengalami perbaikan LFG dan cairan ekstraselular tubuh serta perbaikan homeostasis secara keseluruhan, sehingga tekanan darah yang semula sulit dikontrol menjadi lebih mudah dikontrol. Selain itu, akan terjadi perbaikan *nondipper*, terutama dalam beberapa bulan pasca transplantasi ginjal karena produksi urin yang meningkat.<sup>6,10-12</sup> Namun demikian, pada bulan-bulan pertama pasca transplantasi, kebutuhan dosis obat imunosupresan (kortikosteroid dan *tacrolimus* golongan *Calcineurin Inhibitor/ CNI*) yang diberikan masih cukup tinggi untuk pencegahan adanya risiko rejeksi yang masih besar. Obat tersebut diketahui akan mengakibatkan efek samping berupa kenaikan tekanan darah.

Pemberian *tacrolimus* dapat mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah dan peningkatan tekanan darah. Sementara kortikosteroid yang merupakan imunosupresan utama pada transplantasi juga mempunyai efek retensi cairan dan sodium yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Selain itu, telah terjadi gangguan struktural dan fungsional arteri yang telah berlangsung lama, yang mengakibatkan gangguan distensibilitas vaskular. Kondisi-kondisi tersebut dapat mengakibatkan hambatan dalam upaya penurunan tekanan darah dan keadaan *nondipper*.

Belum diketahui seberapa dini terjadinya perubahan pola sirkadian setelah transplantasi ginjal, yaitu perubahan pola *nondipper* menjadi *dipper* dan perubahan tingginya tekanan darah selama 24 jam. Oleh karena itu, diperlukan studi untuk mengetahui seberapa dini perubahan pola sirkadian. Dengan demikian, hasil studi dapat dijadikan pertimbangan penatalaksanaan hipertensi yang lebih tepat pada pasien PGK 5D Pra dan Pasca Transplantasi Ginjal.

## METODE

Penelitian ini menggunakan studi *Pre experimental* dengan *before and after design*. Subjek penelitian ini adalah pasien PGK 5D berusia 18–60 tahun yang akan dilakukan transplantasi ginjal dengan jumlah sampel sebanyak 15 pasien. Pasien yang mengalami komplikasi yang berat seperti sepsis, penyakit jantung koroner akut dan stroke pasca transplantasi ginjal menjadi kriteria eksklusi dalam penelitian ini. Pemilihan sampel dilakukan dengan metode *non probability sampling* berupa *consecutive sampling*.

Penelitian ini telah disetujui dan diberikan *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI RSCM. Subjek yang telah menandatangani *inform consent* selanjutnya dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik.

Subjek yang memenuhi kriteria penelitian dilakukan pengambilan data hasil laboratorium, pengumpulan urin 24 jam, LFG, pemeriksaan radiologi/USG abdomen. Selanjutnya dilakukan pengukuran tekanan darah 24 jam dengan *24 hrs ABPM* selama 2-3 hari pra dan pasca transplantasi ginjal. Selanjutnya, data dianalisis menggunakan software *SPSS for window* versi 11.5.

## HASIL

Sebanyak 15 subjek pasien PGK 5D Pra Transplantasi Ginjal yang memenuhi persyaratan penelitian, diikutsertakan sejak bulan Oktober sampai dengan Desember 2014. Pasien terdiri dari 11 orang laki-laki dan 4 orang perempuan dengan rerata umur 42,80 tahun. Karakteristik responden dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan analisis *dipper* dan *nondipper* pasien pada pra dan pasca transplantasi ginjal, didapatkan bahwa sebagian besar pasien mengalami keadaan *nondipper* dan semua pasien mengalami keadaan *nondipper* pada pasca transplantasi. Uji *McNemar* tidak dapat dilakukan karena seluruh pasien pada pasca transplantasi mengalami keadaan *nondipper* (data homogen). Data perbedaan pola sirkadian TD pada pasien PGK pra dan pasca transplantasi dapat dilihat pada Tabel 2.

Hasil pengukuran TD 24 jam, pagi/siang hari dan malam hari menunjukkan bahwa TD pra transplantasi ginjal mengalami penurunan pada satu bulan pasca transplantasi (Tabel 3). Selanjutnya, dilakukan uji beda rerata tekanan darah sistolik dan diastolik 24 jam pada pasien PGK pra dan satu bulan pasca transplantasi ginjal. Hasil uji rerata dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah	Rerata (SB)
Jenis Kelamin		
-Laki-laki	11	
-Perempuan	4	
Umur (tahun)		42,80 (11,92)
Etiologi PGK		
- Glomerulonephritis (GN)	7	
- Hipertensi	5	
- Diabetes mellitus (DM)	1	
- Nefropati Asam Urat	1	
- Nefropati Obstruktif	1	
Lama menjalani HD		
- <1 tahun	10	
- ≥1 tahun	5	
IMT		23,68 (3,95)
Pra transplantasi ginjal		
- LFG ≤ 15 ml/men/1,73 m <sup>3</sup>	15	
- urin/24 jam ≤800 ml	15	
- obat hipertensi	13	

Karakteristik	Jumlah	Rerata (SB)
Pasca transplantasi ginjal		
- LFG $\geq 60$ ml/men/1,73 m <sup>3</sup>	15	
- urin/ 24 jam 800 - 2000 ml	15	
- obat:		
• Antihipertensi	7	
• Metilprednisolon	15	
• Tacrolimus	15	
• Mycophenolate Mofetil	15	

**Tabel 2 Perbedaan *dipper/nondipper* pada pola sirkadian tekanan darah pasien PGK pra dan satu bulan pasca transplantasi ginjal**

Pola Sirkadian	Transplantasi ginjal		P Value*
	Pra	Pasca	
<i>Dipper</i>	3	0	-
<i>Nondipper</i>	12	15	-

\*Uji McNemar

**Tabel 3 Rerata tekanan darah 24 jam, pagi/siang dan malam hari pada pasien PGK pra dan satu bulan pasca transplantasi ginjal**

Tekanan darah	Rerata (SB)	
	Pra transplantasi	Pasca transplantasi
TD 24 jam		
Sistolik	139,27 (18,31)	131,87 (13,89)
Diastolik	87,47 (15,37)	81,00 (11,98)
TD pagi/ siang hari		
Sistolik	140,67 (17,95)	132,87 (13,99)
Diastolik	89,00 (15,15)	81,60 (12,89)
TD malam hari		
Sistolik	135,60 (19,43)	129,87 (14,06)
Diastolik	84,47 (16,01)	79,13 (11,05)

**Tabel 4 Perbedaan Rerata Tekanan Darah Systolik dan Diastolik 24 Jam pada Pasien PGK Pra dan Satu Bulan Pasca Transplantasi Ginjal**

Tekanan darah	Rerata (SB)		p value*
	Pra transplantasi	Pasca transplantasi	
Rerata tekanan darah			
Sistolik	139,27 (18,31)	131,87 (13,89)	0,187
Diastolik	87,47 (15,37)	81,00 (11,98)	0,037

\*Uji t test berpasangan;  $p < 0.05$

## DISKUSI

Subjek pada penelitian ini didominasi oleh pasien laki-laki yaitu sebanyak 11 orang dari total 15 pasien (Tabel 1). Hasil ini sesuai dengan laporan tahunan *Indonesian Renal Registry (IRR)* 2007–2012 yang memperlihatkan bahwa jumlah pasien HD laki-laki tiap tahun melebihi jumlah pasien perempuan.<sup>14</sup> Sementara itu, rerata umur pasien pada penelitian ini yaitu 42,80 tahun (Tabel 1), jika dibandingkan dengan data *IRR* tahun 2012 reratanya lebih muda. Rerata umur pasien HD di Indonesia terbanyak yaitu 45–55 tahun.

Etiologi terbanyak PGK di negara-negara maju adalah DM, diikuti Hipertensi dan GN.<sup>13</sup> Pada penelitian ini, seperti dapat dilihat pada Tabel 1, GN merupakan penyebab terbanyak PGK 5D. Hal tersebut dapat

disebabkan oleh rerata umur subjek yang relatif muda (42,80 tahun). Pada Tabel 1 juga dapat dilihat bahwa dari 15 subjek pasien PGK Pra Transplantasi Ginjal, sebanyak 13 orang mengkonsumsi obat hipertensi yang memberikan gambaran prevalensi hipertensi yang masih tinggi pada pasien PGK 5D. Sementara, satu bulan pasca transplantasi ginjal, konsumsi obat hipertensi menurun menjadi 7 orang yang menggambarkan perbaikan fungsi ginjal/ LFG serta produksi urin berperan pada perbaikan tekanan darah.

Tabel 2 menunjukkan bahwa keadaan *nondipper* pada subjek PGK 5D pra transplantasi ginjal sangat tinggi (80%). Tidak seperti yang diharapkan, satu bulan pasca transplantasi ginjal seharusnya terjadi penurunan keadaan *nondipper*. Pada penelitian ini ternyata satu bulan pasca transplantasi ginjal seluruh subjek memperlihatkan keadaan *nondipper* (terjadi peningkatan *nondipper*).

Telah diketahui bahwa pada pasca transplantasi ginjal terjadi perbaikan LFG dan homeostasis tubuh serta penurunan cairan ekstraselular karena meningkatnya produksi urin. Dengan demikian, diharapkan juga akan terjadi penurunan tekanan darah, perbaikan pola sirkadian tekanan darah termasuk perbaikan keadaan *nondipper*. Pada penelitian ini, telah terlihat perbaikan pola sirkadian tekanan darah dengan terjadinya penurunan rerata tekanan darah 24 jam, tekanan darah pagi/ siang dan malam hari (Tabel 3). Pada penelitian ini gambaran perbaikan tekanan darah juga terlihat dengan menurunnya konsumsi obat hipertensi dari 13 pasien pra transplantasi ginjal menjadi 7 pasien pasca transplantasi ginjal (Tabel 1). Namun belum terlihat perbaikan *nondipper* satu bulan pasca transplantasi ginjal, sebaliknya seluruh subjek memperlihatkan keadaan *nondipper*.

Penyebab dari belum terjadinya perbaikan *nondipper* ini diperkirakan karena pemakaian obat imunosupresan *Tacrolimus* (golongan CNI) dan kortikosteroid dengan dosis yang masih cukup tinggi. Dosis yang tinggi ini (*Tacrolimus* diberikan 2x4 mg dan Methylprednisolone 1x16 mg) memang diperlukan pada awal pasca transplantasi, untuk mencegah terjadinya rejeksi. *Tacrolimus* menyebabkan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis dan RAAS serta menyebabkan penurunan produksi NO dan peningkatan ET-1, yang mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah, peningkatan tekanan darah dan *nondipper*. Kortikosteroid yang merupakan imunosupresan utama pada transplantasi juga mempunyai efek retensi cairan dan sodium yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Telah terbukti dengan penurunan dosis kortikosteroid <10 mg/hari menghasilkan penurunan tekanan darah yang bermakna.<sup>6,10-12</sup> Faktor lain yang menyebabkan belum terjadinya

perbaikan *nondipper* adalah terdapatnya gangguan struktural dan fungsional arteri akibat hipervolemia dan hipertensi yang telah berlangsung lama pada pasien PGK 5D yang mengakibatkan distensibilitas vaskular arteri. Kondisi-kondisi tersebut di atas dapat mengakibatkan hambatan dalam upaya penurunan tekanan darah dan keadaan *nondipper*.

Untuk memperbaiki keadaan *nondipper* diperlukan pengaturan waktu pemberian obat hipertensi yang dapat diberikan pada malam hari. Obat hipertensi yang dipilih yaitu dari golongan *Beta Blockers* dan atau *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/ Angiotensin II Receptor Blockers*. Obat tersebut berfungsi untuk menormalisir pengaruh saraf simpatis dan RAAS. Pada penelitian ini, uji hipotesis McNemar tidak dapat dilakukan karena pasca transplantasi ginjal seluruh subjek memperlihatkan keadaan *nondipper* (homogen/ tidak terdapat nilai p).

Tabel 3 menunjukkan bahwa secara keseluruhan terdapat perbedaan pola sirkadian tekanan darah PGK pra dan satu bulan pasca transplantasi ginjal, dimana terlihat perbaikan pola sirkadian tekanan darah berupa perbaikan rerata tekanan darah 24 jam, pagi/ siang dan malam hari pada pasien PGK satu bulan pasca transplantasi ginjal. Rerata tekanan darah 24 jam pada subjek pasien PGK pra transplantasi ginjal yaitu sebesar 139,27/84,47 mmHg. Pada subjek yang sama satu bulan pasca transplantasi ginjal terlihat penurunan menjadi 131,87/81,00 mmHg. Mengacu pada rerata tekanan darah 24 jam yang normal (< 130/80 mmHg), hasil tersebut menunjukkan adanya perbaikan rerata tekanan darah yang mendekati terkontrol. Sementara itu, rerata tekanan darah pagi/ siang hari subjek pasien PGK pra transplantasi ginjal 140,67/89,00 mmHg. Pada subjek yang sama satu bulan Pasca Transplantasi Ginjal terlihat penurunan menjadi 132,87/81,60 mmHg. Mengacu pada rerata tekanan darah pagi/ siang hari yang normal (<135/85 mmHg), terlihat perbaikan rerata tekanan darah pagi/ siang hari satu bulan pasca transplantasi ginjal yang menjadi terkontrol. Rerata tekanan darah malam hari pra transplantasi ginjal 135,60/84,47 mmHg. Pada subjek yang sama, satu bulan pasca transplantasi ginjal terlihat penurunan menjadi 129,87/79,13 mmHg. Mengacu pada rerata tekanan darah malam hari yang normal (< 120/70 mmHg), terlihat perbaikan rerata tekanan darah malam hari satu bulan pasca transplantasi ginjal yang mendekati terkontrol.

Tabel 4 menunjukkan adanya penurunan rerata tekanan darah sistolik 24 jam dari 139,27 mmHg menjadi 131,87 mmHg ( $p= 0,187$ ) dan penurunan rerata tekanan darah diastolik 24 jam dari 87,47 mmHg menjadi

81,00 mmHg ( $p= 0,037$ ) pada subjek satu bulan pasca transplantasi ginjal. Data subjek pada penelitian ini memperlihatkan sebaran yang normal, sehingga dilakukan uji hipotesis t dependen berpasangan. Hasil uji hipotesis didapatkan penurunan rerata tekanan darah sistolik 24 jam yang tidak bermakna ( $p= 0,187$ ), sedangkan rerata tekanan darah diastolik 24 jam didapatkan penurunan yang bermakna ( $p= 0,037$ ).

## SIMPULAN

Terdapat penurunan rerata tekanan darah sistolik 24 jam yang tidak bermakna dan penurunan rerata tekanan darah diastolik 24 jam yang bermakna pada pasien PGK satu bulan pasca transplantasi ginjal. Namun demikian, belum terdapat perbaikan keadaan *nondipper* pada pasien PGK satu bulan pasca transplantasi ginjal

## DAFTAR PUSTAKA

1. Stow LR, Gumz ML. The circadian clock in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4): 598-604.
2. Chugh AR, Loughran JH, Slaughter MS. Circadian variations in blood pressure in health and disease: Implications for patient management. *Chrono Physiol and Ther*. 2011;1:17-31.
3. White WB. Importance of blood pressure control over a 24-hours period. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8,S-b):34-9.
4. Csiky B, Kovac T, Wagner L, Vass T, Nagy J. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patient with Ig A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(1):86-90.
5. Shuchi A, Masuma AK, Fredric OF. End State Renal Disease Patients in 2011. A Global Perspective [internet]. 2011 [diakses 10 Juni 2014]. Tersedia di: [www.vision-fmc.com/files/download/ESRD\\_Patients\\_in\\_2011.pdf](http://www.vision-fmc.com/files/download/ESRD_Patients_in_2011.pdf).
6. Prasad GVR, Ruzicka M, Burn KD, Tobe SW, Lebel M. Hypertension in dialysis and kidney transplant patients. *Can J Cardiol*. 2009;25(5):309-14.
7. Cianci R, Lai S, Fuiano L, Gigante A, Martina P, Barbono B, et al. Hypertension in hemodialysis. An overview on physiopathology and therapeutic approach in adults and children. *The Open Urol & Nephrol J*. 2009;2:11-9.
8. Agarwal R. Management of hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2006;10(3):241-8.
9. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-RESart from a kidney disease: Improving global outcomes controversies conference. *Kidney Int*. 2010;77(4):273-84.
10. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):331-41.
11. Vella J, Sheridan M, Brennan DC. Hypertension after renal transplantation. <http://www.uptodate.com/ UpToDate, Inc. 2013>. Accessed July 3, 2014.
12. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev*. 2010;24(3):105-20.
13. US Renal Data System. USRDS renal data extraction and referencing (RenDER) System. [http://www.usrds.org/render/xrender\\_home.asp](http://www.usrds.org/render/xrender_home.asp). Accessed July 3, 2014.
14. The 5th Annual report of Indonesian Renal Registry 2012. <http://www.indonesianrenalregistry.org/index.php>. Accessed July 3, 2014.