

TERAPI PENYERTA PADA PASIEN GANGGUAN GINJAL KRONIS

Nurul Insani*

STIKes Salsabila Serang

*Email: nurul.insani@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui terapi penyerta pada pasien gangguan ginjal kronis. Penelitian ini menggunakan studi pustaka (literature review) untuk mengulas masalah penelitian dengan menggunakan referensi yang berkaitan. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes berada pada kondisi yang memungkinkan terjadinya peningkatan risiko untuk mengalami penyakit ginjal kronis dan kejadian kardiovaskular. Pengontrolan terhadap tingkat atau kadar glukosa darah pada pasien dengan penyakit ginjal kronis mungkin sulit dilakukan karena peningkatan atau perubahan terhadap rejimen konvensional, karena itu diperlukan berbagai saran yang berkaitan dengan kompleksitas perawatan seperti diet dan kepatuhan lainnya yang harus dilakukan pasien.

Kata Kunci: Terapi Penyerta, Pasien, Ginjal Kronis

ABSTRACT

This study aims to determine co-therapy in patients with chronic kidney disease. This study uses literature review (literature review) to review research problems using related references. The results of the study show that patients with diabetes are in conditions that allow for an increased risk of developing chronic kidney disease and cardiovascular events. Control of the level or blood glucose levels in patients with chronic kidney disease may be difficult due to improvements or changes to conventional regimens, therefore various suggestions related to the complexity of treatments such as diet and other adherence are needed for patients.

Keywords: Concomitant Therapy, Patients, Chronic Kidney Disease

PENDAHULUAN

Seiring berkembangnya penyakit ginjal maka semakin besar pula resiko berkembangnya komplikasi atau penyakit penyerta, paling banyak didapatkan

ketika pasien mencapai stadium 3 penyakit ginjal kronis dan laju glomerulus berada pada nilai $<60 \text{ mL}/\text{menit}/1.73\text{m}^2$ (11). Di antara komplikasi yang dapat terjadi yaitu kelainan elektrolit, anemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidisme, asidosis metabolik, komplikasi kardiovaskular, dan status gizi buruk. Seringkali, komplikasi ini tidak terdeteksi sehingga tidak dapat ditangani dengan baik sebelum mencapai stadium 3, yang mengarah pada perburukan kondisi pada saat pasien membutuhkan atau mulai menjalani terapi dialisis.

Risiko kejadian kardiovaskular pada penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) adalah 3 hingga 4 kali lipat lebih tinggi dari populasi umum. Meskipun faktor risiko penyakit arteri koroner (CAD), seperti diabetes dan hipertensi, yang lazim di antara pasien ESRD, faktor risiko konvensional saja tidak cukup untuk menjelaskan semua angka kematian kardiovaskular yang berlebihan secara studi epidemiologis. Selanjutnya, usaha untuk memodifikasi faktor risiko sejauh ini belum terbukti efektif dalam mengurangi risiko kardiovaskular pada pasien ESRD (6,7,11). Akibatnya, diperlukan tindakan evaluasi terapi alternatif yang berpotensi mencegah perkembangan penyakit kardiovaskular moderat pada kelompok pasien yang menjalani dialisis.

Hubungan antara tekanan darah dan penyakit ginjal sulit untuk ditetapkan karena hipertensi adalah penyebab dan akibat dari gagal ginjal. Hipertensi, selain sebagai penyebab utama penyakit ginjal atau penyakit penyerta, dapat meningkatkan kerusakan ginjal melalui transmisi peningkatan tekanan sistemik ke glomeruli. Hal ini menyebabkan terjadinya hiperperfusi kapiler glomerulus dan menyebabkan hipertensi sehingga terjadi kerusakan ginjal progresif karena kerusakan nefron. Iskemia glomerulus yang diinduksi oleh kerusakan preglomerulus arteri dan arteriol juga dapat terjadi. Terapi antihipertensi dapat mencegah kerusakan ginjal dan memperlambat laju perkembangan gangguan ginjal kronis pada pasien diabetes dan nondiabetes (11).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pedoman tatalaksana terapi menyoroti aspek kunci dari penanganan hipertensi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Aspek-aspek ini termasuk target tekanan darah, terapi obat awal untuk proteinuric, dan penyakit ginjal kronis nonproteinuric, dan pengobatan hipertensi dalam hubungannya dengan diabetes dan penyakit pembuluh darah ginjal. Pengurangan tekanan darah dengan obat tunggal atau kombinasi memberikan efek yang baik pada pasien dengan gangguan ginjal kronis. Di antara obat antihipertensi yang digunakan yaitu, golongan Penghambat ACE (contohnya, enalapril, kaptopril, lisinopril) dan penghambat reseptor angiotensin (ARB; contohnya, losartan, irbesartan, candesartan) diharapkan mampu memberikan efek tambahan dalam menjaga fungsi ginjal (7,11). Dalam kondisi penurunan fungsi ginjal dan laju glomerulus, terutama angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi dari arteriol eferen, sehingga meningkatkan tekanan kapiler glomerulus (PGC) dan laju glomerulus (7).

Penghambat ACE dan terapi ARB mencegah peningkatan tekanan glomerulus yang diperantarai oleh angiotensin II. Manfaat dari Penghambat ACE telah menunjukkan hasil pada pasien dengan diabetes yang mengalami peningkatan proteinuria, menunjukkan bahwa penggunaan Penghambat ACE dapat dipertimbangkan untuk terapi pada kelompok ini terlepas dari tekanan darah pasien. Pada pasien tanpa diabetes, Penghambat ACE telah terbukti mengurangi tekanan darah, menurunkan proteinuria, dan memperlambat perkembangan penyakit ginjal bila dibandingkan dengan obat lain. Penurunan laju glomerulus yang masih pada tahap awal dan tergolong ringan diharapkan dapat diterapi dengan menggunakan Penghambat ACE. Oleh karena itu, apabila terjadi peningkatan serum kreatinin sekitar 30% dalam 2 bulan pertama terapi maka dapat ditoleransi. Apabila pasien mengalami hipotensi, gagal ginjal akut, dan hiperkalemia maka penghentian terapi perlu untuk dipertimbangkan (11,6,7).

Obat – obat golongan Penghambat reseptor angiotensin II juga menunjukkan efek yang sama dengan Penghambat ACE berdasarkan kemampuannya untuk menurunkan resistensi arteriol eferen dengan memblok reseptor angiotensin tipe 1. Pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2, losartan menurun kejadian peningkatan jumlah serum kreatinin sebesar 25% dan ESRD sebesar 28% bila dibandingkan dengan plasebo setelah rata-rata dari 3 sampai 4 tahun menjalani terapi (7,11). Efek serupa juga dapat dilihat dalam Percobaan Nefropati Diabetik Irbesartan (IDNT) dengan penurunan risiko gagal ginjal sebesar 23% pada pasien yang diterapi dengan menggunakan obat irbesartan. Dalam kedua studi, efek terapi yang menguntungkan ini dapat diamati dari pengurangan tekanan darah. Pengurangan jumlah proteinuria juga telah ditunjukkan dengan obat candesartan dan valsartan. Terapi kombinasi dengan ARB dan Penghambat ACE dapat memberikan efek tambahan apabila diberikan tunggal, tetapi disini pengujian klinis yang lebih luas diperlukan untuk memastikan lebih lanjut efek terapi kombinasi ARB dan Penghambat ACE pada peningkatan jumlah proteinuria dan laju pengurangan waktu ke pada tahap dialysis (6,11). Kedua penghambat enzim pengubah angiotensin (Penghambat ACE) dan penghambat reseptor angiotensin tipe 1 (AT1) (ARB) mengurangi kejadian kardiovaskular (6,11). Efektivitas komparatif Penghambat ACE dan ARB dalam mengurangi kematian kardiovaskular pada pasien yang berisiko penyakit kardiovaskular saat ini masih belum banyak, seperti halnya kemanjuran terapi kombinasi Penghambat ACE dan ARB (6,7). Bahkan belum cukupnya bukti mengenai efektivitas dan keamanan Penghambat ACE dan ARB pada gagal ginjal, karena hanya beberapa penelitian yang meneliti keefektifan pada pasien yang mendapatkan Penghambat ACE atau ARB dibandingkan dengan kelompok pasien tanpa pengobatan. Tidak ada studi komparatif efektivitas antara Penghambat ACE dan ARB pada kelompok pasien gagal ginjal sampai saat ini, meskipun peresepan obat ini banyak digunakan pada pasien dialisis. Kebanyakan pasien dengan

penyakit ginjal kronis akan meninggal karena kejadian yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular sebelum penyakit ginjal stadium akhir penyakit berkembang (6). Oleh karena itu, menjadi fokus penting perawatan untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis termasuk manajemen faktor risiko kardiovaskular. Pedoman pentalaksanaan terapi yang terintegrasi untuk memandu dan mengoptimalkan perawatan untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis sangat penting. Sebagai bagian dari strategi yang menggabungkan manajemen penyakit kronis, pedoman tatalaksana terapi disini berfungsi sebagai titik awal untuk memastikan pengelolaan yang optimal dalam terapi pasien. Namun disini, pedoman tidak menggantikan fungsi/ peran dari penilaian klinis atau kebutuhan untuk konsultasi kepada ahli nefrologi jika pasien memiliki keluhan atau pertanyaan yang ingin diajukan.

Penghambat saluran kalsium (CCB) telah dipertimbangkan penggunaannya untuk mencegah perkembangan penyakit ginjal karena efeknya terhadap hemodinamik ginjal dan sitoprotektif serta antiproliferatif yang mencegah ekspansi mesangial dan jaringan parut ginjal (11). Obat nondihydropyridine (yaitu, diltiazem dan verapamil) telah menunjukkan efek dalam mengurangi proteinuria ketika dibandingkan dengan dihydropyridines (misalnya, amlodipine), yang telah ditemukan memperburuk proteinuria. Pedoman NKF-K/DOQI menyatakan bahwa penghambat saluran kalsium dihydropyridine tidak dianjurkan digunakan tunggal pada pasien nondiabetes atau diabetes penyakit ginjal dengan proteinuria, tetapi dapat digunakan dalam kombinasi dengan Penghambat ACE atau ARB. Terapi kombinasi antara Penghambat ACE dan obat nondihydropyridine telah menunjukkan efek pengurangan proteinuria yang lebih besar pada pasien dengan diabetes dibandingkan dengan salah satu obat saja (11).

Hipoalbuminemia dan anemia banyak ditemukan pada kelompok pasien yang baru menjalani terapi dialisis, dan ini terkait dengan penurunan kualitas

hidup. Terlambatnya pasien untuk mendapatkan terapi gangguan ginjal tertentu dan terkait komplikasi juga dinyatakan ada kaitannya dengan peningkatan kematian pada kelompok pasien gagal ginjal (stadium akhir penyakit ginjal). Melihat hal ini maka perlu digaris bawahi terapi dini dan bersifat agresif dalam mengelola komplikasi gangguan ginjal kronis sangat penting untuk dilakukan. Penggunaan eritropoietin manusia rekombinan (rHuEPO) pertama kali ke dalam praktik klinis pada 1980-an adalah suatu langkah baru dalam pengobatan anemia pada pasien dengan gagal ginjal kronik. Pengembangan rHuEPO ditujukan untuk menggantikan produksi eritropoietin (EPO) endogen yang tidak mencukupi terkait dengan perkembangan gagal ginjal kronik (4,5). Selain itu, pengurangan kebutuhan akan transfusi darah adalah manfaat utama lainnya, penularan penyakit yang disebabkan oleh virus melalui darah dapat diminimalkan, seperti hepatitis B dan C, berkurangnya allosensitization, penolakan transplantasi (5,10). Bukti obyektif untuk mendukung pengobatan dengan nilai hemoglobin (Hb) di bawah 9 g/dl (90 g/l) cukup kuat karena manfaatnya sangat besar dan pentingnya peningkatan kualitas hidup secara klinis. Namun keamanan eritropoietin dalam mengobati anemia berat belum dievaluasi secara luas melalui pengujian terkontrol plasebo. Telah dikemukakan bahwa pada tahun 2011 terjadi perubahan yang cukup signifikan menuju peningkatan penggunaan transfusi sel darah merah sebagai pengganti untuk eritropoietin dalam pengobatan anemia pada pasien dialysis (8). Meskipun telah adanya konfirmasi bahwa jumlah absolut dan tingkat kejadian transfusi per pasien lebih tinggi pada 2011 dan 2012 dibandingkan dengan 3 tahun sebelumnya, besarnya pergeseran relatif kecil, dengan jumlah kejadian transfusi per pasien meningkat sekitar 10% (8).

Sebuah consensus untuk manajemen anemia pada penyakit ginjal kronis umumnya merekomendasikan menghindari transfusi darah untuk mengobati anemia penyakit ginjal kronis bila memungkinkan (8). Rekomendasi ini sebagian didasarkan pada risiko allosensitization penerima transfusi, mengurangi

kemungkinan menuju ke tahap selanjutnya yaitu transplantasi ginjal (8). Risiko dari allosensitization pada transfusi darah pertama kali dilaporkan lebih dari 3 dekade yang lalu (8). Studi yang terbaru menyarankan bahwa perkembangan allosensitization setelah transfusi darah kurang umum terjadi dibandingkan laporan sebelumnya (8,10). Anemia persisten adalah komplikasi umum untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis, terutama berasal dari penurunan produksi eritropoietin endogen (9). Setelah penggunaan erythropoiesis-stimulating agents (ESA) pada pengobatan untuk anemia kronis, telah terjadi penurunan yang signifikan pada kejadian transfuse darah (4,5,8). Pedoman manajemen anemia saat ini merekomendasikan untuk mengobati kadar hemoglobin (Hb) hingga mencapai nilai 10 hingga 12 g/dl dan menggunakan dosis ESA serendah mungkin untuk menghindari kebutuhan transfusi sel darah merah.(1,2,5,7,9).

Efek samping epoetin yang paling sering terjadi adalah peningkatan tekanan darah, jadi penting untuk mengontrol hipertensi yang ada sebelum EPO dimulai (kontraindikasi epoetin pada pasien dengan hipertensi yang tidak terkontrol). Tekanan darah harus dipantau sebelum dan selama pengobatan epoetin, dan jika perlu pengobatan obat antihipertensi seharusnya dimulai atau ditingkatkan jika tekanan darah meningkat.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa penurunan hemoglobin terkait losartan terjadi pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan nefropati (7). Meskipun anemia ringan dapat menjadi faktor risiko untuk perkembangan gagal ginjal kronik dan selanjutnya menjadi lebih buruk, analisis ini menunjukkan bahwa efek menguntungkan dari pengobatan menggunakan losartan pada pasien gagal ginjal kronik stadium akhir, atau kematian, dan proteinuria dengan adanya penurunan hemoglobin (7). Lebih lanjut studi prospektif diperlukan untuk mempelajari risiko anemia terkait dengan ARB, serta

tingkat hemoglobin yang optimal untuk meminimalkan komplikasi ginjal dan kardiovaskular kelompok pasien gagal ginjal kronik (7).

Pasien dengan diabetes berada pada kondisi yang memungkinkan terjadinya peningkatan risiko untuk mengalami penyakit ginjal kronis dan kejadian kardiovaskular. Pengontrolan terhadap tingkat atau kadar glukosa darah pada pasien dengan penyakit ginjal kronis mungkin sulit dilakukan karena peningkatan atau perubahan terhadap rejimen konvensional, karena itu diperlukan berbagai saran yang berkaitan dengan kompleksitas perawatan seperti diet dan kepatuhan lainnya yang harus dilakukan pasien. Jadi, sangat penting bagi dokter untuk selalu memantau dan memperhatikan pentingnya kontrol glikemik pada pasien. Metformin adalah obat hipoglikemik oral yang murah dan efektif yang direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk pasien dengan kelebihan berat badan dan tidak mengalami kelebihan berat badan dengan diabetes mellitus tipe 2 (11). Ada banyak kekhawatiran tentang keamanan metformin pada penyakit ginjal kronis, khususnya risiko asidosis laktat. Ulasan Cochrane tentang 206 percobaan terhadap 47.846 pasien yang mendapatkan terapi metformin tidak ditemukannya kasus asidosis laktat fatal atau nonfatal. Ulasan tentang laporan kasus asidosis laktat terkait metformin menyarankan metformin mungkin menjadi coprecipitant dari asidosis laktat, sebagai kasus paling sering terlihat pada penyakit ginjal akut. Kegagalan (sering dipicu oleh Penghambat ACE atau obat antiinflamasi nonsteroid), atau dikaitkan dengan penyakit utama lainnya seperti gagal hati (11,12).

Prevalensi tinggi dislipidemia ditemukan di antara pasien pada setiap tahap penyakit ginjal kronis. Jadi, skrining, evaluasi dan intervensi terapeutik untuk mengontrol dislipidemia sangat penting. Sayangnya, karena sebagian besar percobaan klinis tidak memasukkan kriteria pasien dengan penyakit ginjal kronis, sehingga bukti dasar menjadi terbatas jumlahnya. Meskipun demikian, pedoman penatalaksanaan terapi berusaha untuk memberikan solusi atau penyelesaian

terkait gangguan lipid pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Analisis terhadap subkelompok dari uji coba yang telah dilakukan menunjukkan bahwa terapi statin mengurangi risiko kejadian kardiovaskular pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Oleh karena itu disarankan agar meresepkan terapi statin untuk mengatasi gangguan lipid yang dialami pasien (11,12).

DAFTAR PUSTAKA

1. Donat R Sphan, Lawrence T Goodnough, *Blood Transfusion*, Croos Mark. Institute of Anaesthesiology, University and University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; Departments of Pathology and Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA. 2013.
2. Daniel W. Coyne, *The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial*. International Society of Nephrology. 2012.
3. Pablo E. Pergola, Gary Gartenberg, Min Fu, Marsha Wolfson, Sudhakar Rao, Peter Bowers, *A Randomized Controlled Study of Weekly and Biweekly Dosing of Epoetin Alfa in CKD Patients With Anemia*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009.
4. Mario Bonomini, MD, Lucia Del Vecchio, MD, Vittorio Sirolli, MD, Francesco Locatelli, MD, *New Treatment Approaches for the Anemia of CKD*. AJKD. 2015.
5. Robert N. Foley, Bryan M. Curtis, Patrick S. Parfrey, *Erythropoietin Therapy, Hemoglobin Targets, and Quality of Life in Healthy Hemodialysis Patients: A Randomized Trial*. Clin J Am Soc Nephrol. 2009.
6. Kevin E. Chan, T. Alp Ikizler, Jorge L. Gamboa, Chang Yu, Raymond M. Hakim, Nancy J. Brown, *Combined angiotensin-converting enzyme inhibition and receptor blockade associate with increased risk of cardiovascular death in hemodialysis patients*. Kidney international. International Society of Nephrology. 2011.

7. A Mohanram, Z Zhang, S Shahinfar, PA Lyle, RD Toto, *The effect of losartan on hemoglobin concentration and renal outcome in diabetic nephropathy of type 2 diabetes*. *Kidney international*. International Society of Nephrology. 2008.
8. Richard A. Hirth, PhD, Marc N. Turenne, PhD, Adam S. Wilk, AB, John R.C. Wheeler, PhD, Kathryn K. Sleeman, MA, Wei Zhang, MHSA, Matthew A. Paul, MS, Tammie A. Nahra, PhD, Joseph M. Messana, MD. *Blood Transfusion Practices in Dialysis Patients in a Dynamic Regulatory Environment*. *AJKD*. National Kidney Foundation. 2014.
9. Elizabeth V. Lawler, Brian D. Bradbury, Jennifer R. Fonda, J. Michael Gaziano, David R. Gagnon. *Transfusion Burden among Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia*. *CJASN ePress*. American Society of Nephrology. 2010.
10. Yvette C. Tanhehco, Jeffrey S. Berns. *Red Blood Cell Transfusion Risks in Patients with End-Stage Renal Disease*. National Institutes Of Health. 2013.
11. Mary Anne Koda-Kimble, Lloyd Yee Young, Brian K. Alldredge, Robin L. Corelli, B. Joseph Guglielmo, Wayne A. Kradjan, Bradley R. Williams. *Applied Therapeutics: THE CLINICAL USE OF DRUGS*. 2009.
12. Adeera Levin MD, Brenda Hemmelgarn MD PhD, Bruce Culleton MD MSc, Sheldon Tobe MD, Philip McFarlane MD PhD, Marcel Ruzicka MD PhD, Kevin Burns MD, Braden Manns MD MSc, Colin White MD, Francoise Madore MD MSc, Louise Moist MD MSc, Scott Klarenbach MD MSc, Brendan Barrett MD MSc, Robert Foley MD MSc, Kailash Jindal MD, Peter Senior MBBS PhD, Neesh Pannu MD MSc, Sabin Shurraw MD, Ayub Akbari MD, Adam Cohn MD, Martina Reslerova MD PhD, Vinay Deved MD, David Mendelssohn MD, Gihad Nesrallah MD, Joanne Kappel MD, Marcello Tonelli MD SM. *Guidelines for the management of chronic kidney disease*. Canadian Medical Association or its licensors. 2008.