

## Evaluasi penggunaan Antihipertensi sistem Angiotensin Renin untuk melindungi ginjal pada pasien Diabetes di rumah sakit X Yogyakarta

### Evaluation of using Antihipertensi of Angiotensin Renin system to kidney protection on Diabetic patient in X hospital of Yogyakarta

Rita Suhadi <sup>1)</sup>, Imono Argo Donatus <sup>2)</sup>, B. Sidarto <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

<sup>2)</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

<sup>3)</sup> Bagian Penyakit Dalam, Rumah Sakit Panti Rapih, Yogyakarta

---

#### Abstrak

Antihipertensi sistem angiotensin renin (SAR) baik *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)* maupun *Angiotensin II Receptor Antagonist (AIIRA)* digunakan pasien diabetes melitus untuk menghambat laju nefropati diabetes. Data klinis antihipertensi golongan ini untuk orang Indonesia belum banyak. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengevaluasi pilihan antihipertensi dan efek perlindungan ginjalnya pada pasien Indonesia.

Penelitian ini termasuk jenis survei retrospektif dengan rancangan deskriptif evaluatif. Data 116 pasien digunakan untuk evaluasi pilihan antihipertensi dan 52 pasien di antaranya digunakan untuk analisis efek perlindungan ginjal dengan statistik non-parametrik Kruskal-Wallis.

Hasil penelitian menunjukkan penggunaan antihipertensi sebagai berikut SAR 59% (*ACEI* 48% dan *AIIRA* 11%), non-SAR antihipertensi 22%, dan tanpa antihipertensi 19%. Antihipertensi SAR digunakan pada kondisi ginjal normal 53%, gangguan ringan 56%, sedang 92%, dan berat 71%. Efek perlindungan ginjal dengan parameter penurunan klirens (Clcr) per tahun adalah 3,93; 9,95; dan 0,85 ml/menit dan persentase penurunan Clcr selama periode 23 bulan sebesar 9,27%, 8,66%, dan 7,76%; berturut-turut untuk antihipertensi bukan SAR, tanpa antihipertensi, dan antihipertensi SAR, namun dengan analisis statistik hasilnya tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ). Disimpulkan perlindungan ginjal dengan antihipertensi SAR pada pasien DM-hipertensi di RS X Yogyakarta tidak lebih baik dibanding tanpa SAR.

**Kata kunci:** Nefropati Diabetes, Perlindungan Ginjal, *ACE-Inhibitor (ACEI)*, *Angiotensin II Receptor Antagonist (AIIRA)*.

#### Abstract

The renin-angiotensin-system antihypertensive drugs (RAS), i.e. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs) are prescribed for diabetes patients to slow the nephropathy progression. There are only limited clinical evidence of the RAS for Indonesian patients. This study aimed at assessing the antihypertensive drug selection and the renoprotective effect on Indonesian patients.

The study was done with retrospective survey and descriptive-evaluative design. A total of 116 diabetic patients were participated in the drug selection assessment and the renoprotective effect among 52 patients was analyzed by Kruskal-Wallis non-parametric statistics.

The results showed that the antihypertensive drug selection consisted of RAS (ACEIs 48% and AIIRAs 11%), non-RAS 22%, and without antihypertensive drugs 19%. The RAS antihypertensive drugs were administered at 53%; 56%; 92%; and 71% by normal; mild; moderate; and severe kidney dysfunction patients respectively.

The annual clearance creatinine (Clcr) reduction were 3.93; 9.95; 0.85ml/min and the Clcr reduction in 23 months were 9.27; 8.66; 7.76% for non-RAS; without; and RAS antihypertension respectively, but the effects were not significantly different ( $p > 0.05$ ). In conclusion, renoprotection on diabetic patients by RAS was not more superior than that by non-RAS antihypertensive drugs.

**Key words:** Diabetic Nephropathy, Renoprotection, ACE-Inhibitors (ACEI), Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRA).

## Pendahuluan

Menurut Menkes RI sekitar 2,5 juta (1,3%) penduduk Indonesia per tahun meninggal karena komplikasi Diabetes Melitus (DM), salah satunya nefropati. Saat ini DM di Indonesia mencapai 5 juta jiwa (Anonim, 2003). Antihipertensi sistem angiotensin renin (SAR) merupakan obat pilihan DM nefropati (Molish *et al.*, 2002).

Nefropati adalah sindrom klinis dengan albuminuria ( $>300\text{mg/hari}$ ), penurunan *glomerular filtration rate* yang terus-menerus, dan hipertensi di arteri (Soman *et al.*, 2002). Nefropati salah satunya disebabkan oleh diabetes dan disebut diabetes nefropati. Diabetes nefropati merupakan penyebab utama GGT. Pasien GGT di dunia tahun 1995 mencapai 253 per 1 juta orang (Neutel, 2002).

Kontrol hipertensi penting sekali pada pasien diabetes nefropati, (Bakris, 2003 dan Chobanian, *et al* 2003). *American Diabetic Association* menyetujui penggunaan antihipertensi SAR untuk pasien DM baik yang komplikasi hipertensi atau tidak untuk menghambat GGT (Molish, *et al*, 2002). Data klinis antihipertensi SAR untuk perlindungan ginjal sudah banyak pada pasien negara barat, tetapi data pada orang Indonesia belum banyak.

Penelitian ini dilaksanakan untuk tujuan mengevaluasi pemilihan antihipertensi berdasarkan *evidence based medicine* maupun kondisi fungsi ginjal pasien serta mengevaluasi efek perlindungan ginjal antihipertensi SAR pada pasien Indonesia. Hasil penelitian ini diharapkan mendukung pemilihan dan penggunaan antihipertensi untuk pasien DM nefropati di Indonesia.

## Metodologi

### Rancangan penelitian

Penelitian ini termasuk jenis survei dengan rancangan penelitian deskriptif evaluatif. Data diperoleh dari survei retrospektif catatan medik pasien DM dengan komplikasi hipertensi di suatu rumah sakit swasta Yogyakarta (RS X) tahun 2002.

### Kriteria inklusi

Pasien DM komplikasi hipertensi yang dirawat inap (ranap 72 pasien) maupun rawat jalan (rajal 192 pasien) berdasarkan data komputer Bagian Rekam Medik RS X tahun 2002 (total 270 pasien).

### Kriteria eksklusi

Pasien tidak diperiksa kadar kreatinin serumnya (Cr) selama dirawat maupun data ganda karena pasien dirawat inap lebih dari satu kali yang jumlahnya mencapai 154 pasien.

### Sampel

Sampel penelitian ini merupakan jumlah kriteria inklusi dikurangi kriteria eksklusi (116 pasien). Sampel dibagi lagi menjadi kelompok A yang data Cr-nya hanya satu dan kelompok B yang Cr-nya lebih dari satu sehingga dimungkinkan evaluasi perubahan fungsi ginjalnya berdasarkan data Cr tersebut.

### Batasan operasional

#### 1. Evaluasi pemilihan antihipertensi

Evaluasi pemilihan antihipertensi adalah sesuai tidaknya jenis dan jumlah antihipertensi pasien sampel berdasarkan *evidence based medicine* maupun berdasarkan berat ringannya fungsi ginjal sampel.

#### 2. Fungsi ginjal

Fungsi ginjal digambarkan dengan nilai kliren kreatinin (Clcr ml/menit), dihitung dari nilai Cr dengan metode Jelliffe. Nilai Clcr  $>50$ , 20-50, 10-20, dan  $<10$  ml/menit dikelompokkan menjadi fungsi ginjal normal, gangguan ginjal ringan, sedang, dan berat.

Tabel I. Profil pasien sampel DM RSPR tahun 2002

Jumlah (orang)	Total	Kelompok A	Kelompok B
	116	64	52
Jenis kelamin			
L:	47	28	19
P:	69	36	33
Umur (tahun)			
≤55	30	15	15
>55-65	42	25	17
>65-80	41	23	18
>80	3	1	2
Mean	62,38±9,75	62,45±9,68	62,29±9,70
Rentang umur	(39-93)	(39-82)	(43-93)
Glukosa puasa (mg/dl)	188,60±74,41	203,12±78,33	163,18±60,19
2jpp	230,09±74,83	247,74±78,54	212,12±62,81
TD mmHg (awal)			
Sistolik	166,96±26,56	169,47±24,52	163,25±28,95
Diastolik	102,82±83,04	94,75±14,72	94,25±12,99
Normotensi Prehipertensi	(orang)1	(orang) 0	(orang) 1
Stage 1	10	4	6
Stage 2	17	11	6
(tidak ada data)	71	44	27
	17	5	12
Cr mg/dL (awal)	1,87±2,00	2,33±2,56	1,30±0,58

### 3. Evaluasi perlindungan fungsi ginjal

Evaluasi perlindungan fungsi ginjal adalah perbandingan perubahan nilai Clcr antara pasien yang mendapatkan antihipertensi SAR dengan pasien yang mendapatkan antipertensi non-SAR maupun yang tanpa antihipertensi.

#### Jalannya Penelitian

Data pasien berupa identitas, tekanan darah, kadar gula, kreatinin serum, dan peresepan dikumpulkan. Data dikelompokkan berdasarkan jumlah data kreatinin dan fungsi ginjalnya.

Analisis data evaluasi pemilihan antihipertensi dilakukan secara statistik deskriptif terhadap semua sampel (Kelompok A+B). Evaluasi perlin-

dungan fungsi ginjal dilakukan dengan analisis statistik non-parametrik Kruskal-Wallis dengan bantuan Program SPSS versi 10 hanya untuk Kelompok B. Analisis dilakukan pada rata-rata penurunan Clcr per tahun dan persentase penurunan Clcr selama periode perawatan, yaitu perubahan nilai Clcr akhir dikurangi Clcr awal dibagi dengan Clcr awal.

## Hasil Dan Pembahasan

### Profil pasien DM di RS X tahun 2002

Profil pasien DM di RS X tahun 2002 (sampel) diringkas dalam Tabel I.

Tabel II. Golongan antihipertensi yang digunakan pasien DM RS X tahun 2002

Golongan Antihipertensi	Jumlah	Jumlah	Persentase
ACEI*	19		
AIIRA	4		
ALFA BLOKER***	1		
BETABLOKER	3		
CCB* ( <i>Ca-channel blocker</i> )	10		
SENTRAL ***	2		
DIURETIKA	4		
AIIRA/CCB	1		
Sub-total antihipertensi tunggal		44	37,93
ACEI+ACEI***	3		
ACEI+CCB	5		
ACEI+SENTRAL*	15		
ACEI+DIURETIKA	5		
AIIRA+DIURETIKA	1		
AIIRA+CCB	1		
SENTRAL+CCB	3		
SENTRAL+DIURETIKA	2		
SENTRAL+CCB	1		
Sub-total antihipertensi 2 kombinasi		36	31,03
ACEI+ACEI+SENTRAL***	1		
ACEI+SENTRAL+CCB	2		
ACEI+CCB+BETABLOKER	2		
ACEI+CCB+DIURETIKA	2		
ACEI+SENTRAL+DIURETIKA	1		
AIIRA+SENTRAL+DIURETIKA	1		
AIIRA+SENTRAL+CCB	2		
AIIRA+CCB+DIURETIKA (**ACEI/kaptopril)	1		
AIIRA/CCB+SENTRAL+DIURETIKA	1		
ACEI+AIIRA+CCB+SENTRAL	1		
Sub-total antihipertensi >2 kombinasi		14	12,07
<b>Tanpa antihipertensi</b>		22	18,97

\*) Tiga golongan antihipertensi yang paling banyak digunakan.

\*\*\*) Pasien pernah mendapat kaptopril, setelah itu kombinasi 3 antihipertensi.

\*\*\*\*) Pilihan antihipertensi awal yang tidak sesuai panduan baku

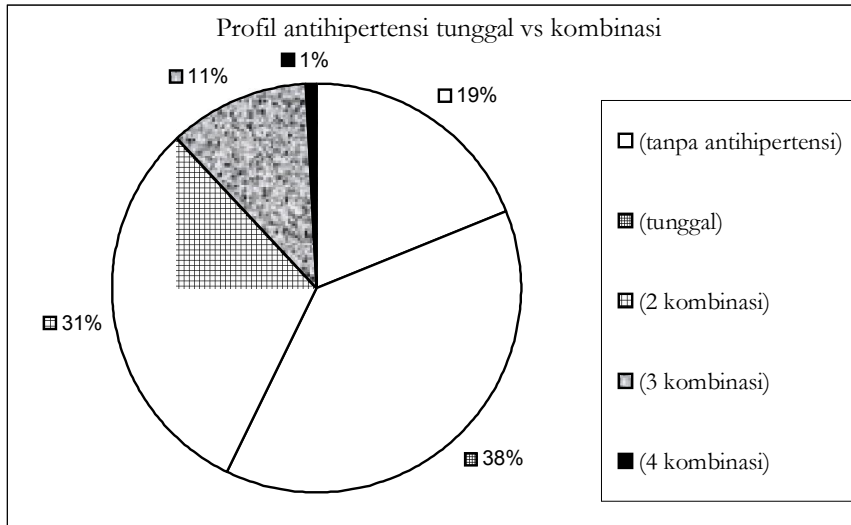
#### Profil antihipertensi yang digunakan pasien DM RSPR tahun 2002

Profil antihipertensi yang digunakan pasien sampel disajikan di Tabel II. Golongan antihipertensi yang terbanyak digunakan adalah ACEI tunggal (19 kasus) dan jenis antihipertensi yang terbanyak digunakan adalah kaptopril dan diikuti klonidin.

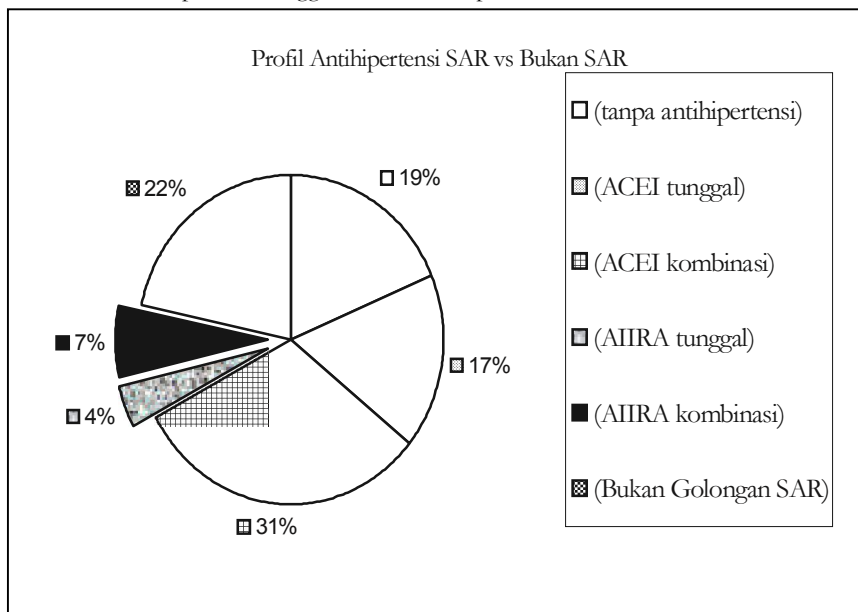
Klonidin tunggal digunakan pada dua pasien yang tidak sesuai dengan panduan baku yang ada. Kasus serupa dengan klonidin, seorang pasien perempuan mendapatkan doksazosin (alfa-bloker) tunggal. Doksazosin juga bukan antihipertensi pilihan pertama karena efek sampingnya relatif besar dan

biasanya diindikasikan untuk hipertensi komplikasi BPH (*benign prostate hyperplasia*).

Terapi antihipertensi yang diperoleh pasien bervariasi antara 0-4 jenis obat. Sebanyak 22 pasien (18,97%) tidak mendapat antihipertensi, di antaranya 5 dan 10 orang hipertensi *stage 1* dan *stage 2*. Pada penelitian ini ditemukan satu pasien normotensi yang mendapat antihipertensi beta bloker namun pasien tersebut tidak diuji mikroalbuminurianya. Kondisi normotensi dengan mikroalbuminuria memerlukan antihipertensi SAR untuk menghambat GGT.



Gambar 1. Antihipertensi tunggal vs kombinasi pasien DM RS X tahun 2002



Gambar 2. Perbandingan antihipertensi SAR vs bukan pasien DM RS X tahun 2002

#### Antihipertensi tunggal dan kombinasi

Sebanyak 38% pasien menggunakan antihipertensi tunggal. Tekanan darah (TD) pasien rata-rata: 166,96/102,82mmHg. Untuk mencapai target 130/80mmHg pasien memerlukan kombinasi lebih dari 3 jenis antihipertensi (Bakris, 2003), sementara purata pasien mendapat 1,37 jenis. Perbandingan antihipertensi tunggal dan kombinasi dapat dilihat pada Gambar 1.

#### Antihipertensi SAR dan bukan SAR

Golongan ACEI digunakan sebanyak 48% dan AIIRA 11%, berarti 41% pasien DM sampel tidak mendapatkan antihipertensi SAR. Golongan ACEI paling banyak digunakan karena banyak bukti klinis mengurangi mortalitas pada berbagai komplikasi hipertensi. Kaptopril adalah ACEI yang paling banyak dipilih karena relatif murah, relatif aman, serta efektif.

Pasien sampel berdasarkan umur, data kreatinin, dan jenis antihiperglikemianya diperkirakan lebih banyak DM tipe 2. *American Diabetic Association* merekomendasikan *AIIRA* (bukan *ACEI*) sebagai pilihan pertama untuk DM tipe 2. Alasan lainnya pasien rata-rata TD-nya termasuk dalam hipertensi *stage 2*. Nefropati pada kondisi hipertensi lebih dianjurkan menggunakan *AIIRA*. Penelitian ini menunjukkan penggunaan *AIIRA* masih sedikit (11%). Alasannya hasil uji klinis *AIIRA* dipublikasikan setelah tahun 2001, sementara sebagian data pasien dikumpulkan sebelum tahun 2001; rekomendasi penggunaan *AIIRA* pada pasien normotensi DM baru diberikan ADA tahun 2002; dan *AIIRA* relatif mahal karena sebagian besar masih dipatenkan di Indonesia. Penggunaan antihipertensi SAR dan yang bukan disajikan dalam Gambar 2.

Dalam penelitian ini ditemukan 4 pasien mendapat kombinasi kaptopril dan ramipril (*ACEI*). Meskipun ramipril penggunaannya ditujukan untuk perlindungan kardiovaskular, tidak ada rekomendasi penggunaan kombinasi dua antihipertensi dari golongan yang sama karena meningkatkan risiko efek samping. Efek sinergis antihipertensi sebaiknya dicapai dengan kombinasi golongan lain.

Penelitian ini ditemukan satu pasien yang mendapat kombinasi dua golongan SAR, yaitu kaptopril dari golongan *ACEI* dan valsartan dari golongan *AIIRA*, kombinasi *ACEI* dan

*AIIRA* lebih baik dibandingkan *ACEI* saja dengan dosis maksimum, meskipun keduanya bekerja pada mekanisme SAR.

#### Pemilihan antihipertensi pada berbagai kondisi ginjal

Terlihat pada Tabel III penggunaan antihipertensi SAR meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal. Kondisi ini dikaitkan dengan TD pasien yang makin sulit dikontrol. Pengecualian pada pasien gangguan ginjal berat penggunaan SAR lebih rendah dibandingkan yang gangguan fungsi ginjal sedang. Hal ini disebabkan pada kondisi ini lebih sulit memberikan antihipertensi SAR karena perlunya penyesuaian dosis. Alasan lain terapi pasien lebih difokuskan pada TD, terlihat pada Tabel IV makin tinggi TD penggunaan antihipertensi SAR makin meningkat.

#### Efek Perlindungan Ginjal

Efek perlindungan ginjal dengan parameter perubahan klirens kreatinin (Clcr) pada 3 kondisi, yaitu pasien dengan antihipertensi bukan SAR; pasien SAR; dan pasien tanpa antihipertensi. Durasi pengamatan rata-rata 23,40 bulan dengan kondisi awal fungsi ginjal, TD, dan gula darah yang tidak berbeda antar ketiga sub-kelompok ( $p>0,05$ ). Hasil penelitian ini menunjukkan kelompok yang mendapat antihipertensi SAR mempunyai penurunan Clcr per tahun terendah dan persentase penurunan Clcr selama durasi 23 bulan relatif lebih kecil

Tabel III. Pemilihan antihipertensi pasien DM RS X tahun 2002 pada berbagai fungsi ginjal.

Gangguan ginjal (Clcr ml/menit)	Jumlah Pasien orang	Mendapat antihipertensi		Tidak Mendapat Antihipertensi Orang
		SAR Orang	Bukan SAR Orang	
<10 (berat)	7	5 (71%)	2	0
>10-20 (sedang)	12	11 (92%)	0	1
>20-50 (ringan)	41	23 (56%)	9	9
>50 (normal)	58	31 (53%)	15	12

Tabel IV. Pemilihan antihipertensi pasien DM RS X tahun 2002 pada berbagai TD

Tekanan Darah (mmHg)	Jumlah Pasien	Mendapat antihipertensi		Tidak Mendapat Antihipertensi
		SAR	Bukan SAR	
Normal	1	0 (0%)	1	0
Pre-hipertensi	10	1(10%)	4	5
Stage 1	16	8(50%)	3	5
Stage 2	74	49(66%)	15	10
Tidak ada data	17	12(71%)	3	2

Tabel V. Hasil uji efek perlindungan ginjal pasien DM RS X dengan Kruskal Wallis

	N	Durasi (bulan)	Penurunan Clcr/tahun	Perubahan Clcr banding awal (%)
Antihipertensi Bukan SAR	15	23,40±13,53	-3,93±20,21	-9,27±36,25
Tanpa Antihipertensi	12	23,67±15,62	-9,95±25,02	-8,66±52,09
Antihipertensi SAR	25	23,28±12,81	-0,85±13,53	-7,76±37,72
Total	52	23,40±13,42	-3,84±18,61	-8,40±40,20
Signifikansi (p)		0,976	0,695	0,885

dibanding subkelompok lain. Hasil analisis tersebut disajikan dalam Tabel V.

Penurunan Clcr pertahun adalah 3,93; 9,95; dan 0,85ml/menit dan persentase penurunan Clcr selama periode 23 bulan sebesar 9,27%; 8,66%; dan 7,76% berturut-turut untuk antihipertensi bukan SAR, tanpa hipertensi, dan antihipertensi SAR, tetapi tidak berbeda signifikan ( $p>0,05$ ). Berdasarkan data kreatinin (Cr) dan penurunan Clcr, rata-rata pasien sampel diperkirakan mengalami nefropati. Terapi pilihan pada kondisi ini adalah pemberian antihipertensi golongan SAR sementara pasien sampel yang mendapat antihipertensi SAR baru mencapai 59%.

Kelompok pasien yang mendapat antihipertensi SAR tidak berarti tidak ada risiko perkembangan nefropati menjadi GGT karena beberapa hasil uji klinis (losartan dan irbesartan) menyatakan antihipertensi SAR menurunkan ekskresi protein dalam urin, tetapi tidak menurunkan kematian secara bermakna karena penyakit ginjal (Brenner *et al.*, 2001 dan Lewis *et al.*, 2001).

## Daftar Pustaka

- Anonim, 2003, *2,5 Juta Penduduk Indonesia Meninggal Kena Kencing Manis*, [www.depkkes.go.id/ind/news/2003](http://www.depkkes.go.id/ind/news/2003). Diakses 2 Juni 2003.
- Bakris, G.L., 2003, *The Evolution of Treatment Guidelines for Diabetic Nephropathy, Strategies Integrate JNC VI, More Recent Protocols*, 113,5, May 2003/POSTGRADUATE MEDICINE, <http://www.postgradmed.com/issues/2003/05-03/bakris.htm>. Diakses 25 Juni 2003.
- Brenner, B.M., Cooper, M.E., Zeeuw, D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn, S.M., Zhang Z., Shahinfar, S., Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy, *N Engl J Med*, 345,12, Sep 20,2001. [www.nejm.org](http://www.nejm.org). Diakses 20 Desember 2001.
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jr., Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., Rocella, E.J., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report, in *JAMA* 2003,289,19 (Reprinted).

- Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Clarke, W.R., Berl, T., Pohl, M.A., Lewis, J.B., Ritz, E., Atkins, R.C., Rohde, R., Raz, I., 2001, Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy due to Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 345,12, 851-860.
- Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffles MW, 2002, Diabetic Nephropathy, American Diabetic Association, in *Diabetes Care*, 25, Suppl 1.
- Neutel, J.M., 2002, *The Use of Combination Drug Therapy in the Treatment of Hypertension*, <http://www.medscape.com/viewarticle/436706>. Diakses Agustus 2002.
- Soman, S.S., Soman, A.S., Rao, T.K.S., 2002, *Diabetic Nephropathy* <http://www.emedicine.com/med/topic549.htm>. Diakses 25 Juni 2003.