Pharmaceutical Sciences and Research (PSR), 7(1), 2020, 17 - 27

Profil Terapi Antihipertensi dan Antihiperlipidemia Terhadap Fungsi Ginjal Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronis di RSUP Dr. Hasan Sadikin

Therapeutic Profile of Antihypertensive and Antihyperlipidemia Towards Kidney Function in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Kidney Disease Complication at Dr. Hasan Sadikin Hospital

Fitri Rachmaini[1], Lia Amalia[2*], Cherry Rahayu[3]
[1]Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Sumatera Barat, Indonesia
[2]Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Jawa Barat, Indonesia
[3]Instalasi Farmasi Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jawa Barat, Indonesia

ARTICLE HISTORY

Received: July 2018
Revised: October 2018
Accepted: April 2020

ABSTRAK

Adanya komplikasi Penyakit Ginjal Kronis (PGK) dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Kemunculan komorbid hipertensi dan dislipidemia meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular serta menambah jumlah jenis penggunaan obat. Manajemen terhadap komorbid tersebut sangat penting untuk mencegah kejadian kardiovaskular dan meminimalkan kerusakan ginjal. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi profil terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia terhadap fungsi ginjal pasien DMT2 dengan komplikasi PGK di RSUP Dr. Hasan Sadikin. Penelitian dilakukan menggunakan metode kohort prospektif dengan teknik *consecutive sampling* dan diperoleh sebanyak 37 pasien. Data kadar kreatinin serum, ureum dan nilai eGFR yang diperoleh dari Desember 2017 sampai Februari 2018 menjadi dasar analisis dalam penelitian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan bermakna dari nilai kreatinin serum ($p<0,05$) dan ureum ($p<0,05$) serta peningkatan bermakna nilai eGFR ($p<0,05$) selama tiga bulan penelitian. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa profil terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia yang digunakan dapat mengendalikan fungsi ginjal pasien DMT2 dengan komplikasi PGK selama tiga bulan penelitian berdasarkan kadar kreatinin serum, ureum dan nilai eGFR.

***Kata kunci**: antihipertensi; antihiperlipidemia; kreatinin serum; ureum; eGFR*

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) complication increases the risk of morbidity and mortality in type 2 diabetes mellitus (DMT2) patients. The presence of hypertension and dyslipidemia as comorbidity increases the risk of macrovascular and microvascular complications and further adding to the list of drugs used. Management of this comorbidity is essential to prevent cardiovascular events and minimize kidney damage. This study aimed to evaluate therapeutic profile of antihypertensive and antihyperlipidemia drugs towards kidney function in DMT2 patients with CKD complication at Dr. Hasan Sadikin Hospital. Study was done by using a prospective single cohort design with consecutive sampling technique and obtained 37 patients. Serum creatinine, ureum and eGFR values were collected from December 2017 to February 2018 and became the basis of analysis in this study. The result of this study showed that there was a significant decrease in creatinine serum ($p<0.05$), ureum ($p<0.05$) and a significant increase in eGFR value ($p<0.05$) after three months therapy. Based on the result it can be concluded that therapeutic profile of antihypertensive and antihyperlipidemia can control kidney function in DMT2 patients with CKD complication after three months study based on serum creatinine, ureum and eGFR values.

***Keywords**: antihypertensive; antihyperlipidemia; serum creatinine; ureum; eGFR*

**corresponding author*
Email: lia_amalia@fa.itb.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit yang muncul akibat ketidakseimbangan suplai dengan kebutuhan insulin atau kelainan sensitivitas reseptor insulin yang ditandai dengan hiperglikemia dan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Terdapat empat tipe DM yaitu DM Tipe 1 (DMT1), DMT2, DM gestasional, dan DM tipe lain. Dari beberapa tipe tersebut, DMT2 merupakan jenis DM yang paling umum ditemukan yaitu sekitar 90-95% (ADA, 2018).

Menurut laporan WHO, pada tahun 2015 DM menempati urutan kelima penyebab kematian tertinggi di dunia setelah penyakit jantung iskemik, stroke, infeksi saluran nafas bawah, Penyakit Pulmonari Obstruktif Kronis (PPOK), dan kanker. Sedangkan menurut laporan Balitbangkes Kemenkes RI, pada tahun 2014 DM menempati urutan ketiga penyebab kematian tertinggi di Indonesia setelah stroke dan penyakit kardiovaskular. *International Diabetes Foundation* (IDF) memprediksi peningkatan jumlah pasien DM di Indonesia sebanyak 15% dari 159 juta pada tahun 2017 menjadi 183 juta pada tahun 2045. Laporan Riset Kesehatan Dasar, pada tahun 2013 proporsi diabetes di Indonesia meningkat dua kali lipat dibanding tahun 2007 dari 1,1% menjadi 2,1%. Jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat tiap tahunnya (PERKENI, 2015).

Hipertensi merupakan penyakit umum pada diabetes, yakni 10-30% DMT1 dan 60% pada DMT2. Kemunculan hipertensi meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular seperti infark miokard dan stroke serta komplikasi mikrovaskular seperti nefropati dan retinopati. Pengendalian tekanan darah menjadi cara mengurangi keparahan penyakit (Bennett & Aditya, 2015). Adanya dislipidemia memperburuk risiko kardiovaskular karena pembentukan aterogenik akibat peningkatan *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida, serta penurunan *high-density lipoprotein* (HDL). Manajemen terhadap keseluruhan komorbid tersebut menjadi sangat penting untuk mencegah kejadian kardiovaskular dan meminimalkan kerusakan ginjal. Pengendalian yang tidak optimal dapat meningkatkan keparahan kerusakan ginjal menuju ke arah PGK (Dipiro et al*.,* 2015). Kehadiran PGK semakin meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pada kondisi tersebut. Komorbiditas penyakit menyebabkan semakin menambah jumlah jenis penggunaan obat.

Dengan demikian, penelitian ini bertujuan mengevaluasi profil terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia terhadap fungsi ginjal melalui hasil pemeriksaan kadar kreatinin serum, ureum, dan nilai *Estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) menurut perhitungan *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) *Creatinine Equation* 2012 pada pasien rawat jalan dengan diagnosis DMT2 komplikasi PGK di RSUP Dr. Hasan Sadikin.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode kohort prospektif dengan jenis pengambilan sampel secara *non-probability* menggunakan teknik *consecutive sampling*. Data yang diperoleh merupakan data numerik meliputi hasil pemeriksaan kreatinin serum, ureum, perhitungan eGFR menurut CKD-EPI *equation* 2012 serta data penunjang meliputi glukosa darah puasa (GDP), glukosa darah 2 jam *post prandial* (GDPP), tekanan darah, kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida. Wawancara yang dilakukan terhadap subjek bertujuan untuk mengetahui status merokok subjek saat ini dan mengevaluasi kepatuhan minum obat melalui identifikasi sisa obat bulan sebelumnya. Data yang diperoleh diolah dan ditentukan kebermaknaannya secara statistika.

Kriteria Sampel Penelitian

Kriteria inklusi meliputi pasien rawat jalan yang berusia ≥18 tahun, teratur berobat setiap bulan, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir *informed consent*, tidak menggunakan antidiabetika oral, memiliki hasil pemeriksaan lengkap meliputi kreatinin serum, ureum, glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam *post prandial*, tekanan darah, kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida. Kriteria eksklusi meliputi pasien hamil dan menjalani hemodialisa.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin di bagian Poliklinik Endokrinologi, Poliklinik Ginjal-hipertensi, dan Instalasi Rekam Medik Pasien Rawat Jalan dari bulan Desember 2017 hingga Februari 2018.

Besar Sampel Penelitian

Penetapan jumlah sampel pada penelitian ini menggunakan rumus satu kelompok (Dahlan, 2010).

$$n = \frac{Z^2 + S^2}{E^2}$$

Keterangan:
n = jumlah sampel
$Z_{1-\alpha}$ = 1,645
S = 0,6
E = 0,3

Tingkat kepercayaan yang dipilih adalah 95% dengan hipotesis satu arah ($Z_{1-\alpha}$ = 1,645) dan *error* atau kesalahan yang masih dapat diterima adalah 0,3. Simpang baku (S) penurunan kreatinin yang dianggap bermakna adalah 0,6

Tabel 1. Data deskriptif pasien

Variabel	Jumlah pasien	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	21	56,76
Perempuan	16	43,24
Total	**37**	**100**
Usia (tahun)		
Kurang dari 50	5	13,51
50 – 59	8	21,62
Lebih dari 59	24	64,87
Total	**37**	**100**
Lama menderita diabetes (tahun)		
1-5	6	16,22
6-10	13	35,13
11-15	11	29,73
Lebih dari 16	7	18,92
Total	**37**	**100**

(Kirmawanto, 2016). Berdasarkan perhitungan, jumlah minimum sampel yang diperlukan adalah 34 pasien, dilebihkan 10% menjadi 37 pasien.

Data dan Sumber Data

Data primer meliputi hasil wawancara mengenai data demografi pasien, status merokok saat ini, dan kepatuhan minum obat. Sedangkan data sekunder meliputi nilai kreatinin serum, ureum, GDP, GDPP, tekanan darah, kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida serta obat yang diresepkan melalui data rekam medik dan catatan perawat.

Analisis Statistika

Untuk membandingkan rerata variabel numerik meliputi kreatinin serum, ureum, nilai eGFR, menggunakan uji t-berpasangan apabila data terdistribusi normal dan alternatif uji *Wilcoxon* bila data tidak terdistribusi normal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data Deskriptif Pasien

Pada penelitian ini, subjek penelitian merupakan pasien yang telah didiagnosis DMT2 komplikasi PGK yang menerima kombinasi terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia. Data deskriptif pasien terdiri dari data distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, lama menderita diabetes, serta jenis terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia yang digunakan pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa jenis kelamin pasien DMT2 komplikasi PGK lebih tinggi pada laki-laki yaitu 21 pasien (56,76%) dibandingkan perempuan yaitu 16 pasien (43,24%). Hasil ini sejalan dengan pustaka bahwa adanya komplikasi PGK lebih tinggi pada laki-laki karena testosteron pada laki-laki menstimulasi aktivasi *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS), menyediakan stress oksidatif serta menyebabkan inflamasi yang dapat memperburuk progresivitas penyakit ginjal. Sedangkan estrogen yang terdapat pada wanita mempunyai sifat antioksidan yang poten terhadap stress oksidatif sehingga dapat memberikan perlindungan terhadap ginjal (O'Callaghan, 2009).

Berdasarkan variabel usia diketahui kelompok usia terbanyak adalah pasien berusia lebih dari 59 tahun yaitu 24 pasien (64,87%). Hasil ini sejalan dengan pustaka bahwa usia lanjut termasuk salah satu faktor risiko seseorang rentan menderita PGK (Dipiro et al., 2015). Pada usia $\geq$40 tahun, akan terjadi penurunan sekitar $\pm$10% dari jumlah nefron fungsional setiap sepuluh tahunnya akibat dari nefrosklerosis dan glomerulosklerosis (O'Callaghan, 2009). Kemunculan komorbid dislipidemia semakin memperparah fungsi ginjal. Kolesterol meningkat pada usia 50 tahun pada laki-laki dan 60 tahun pada perempuan (Dipiro et al., 2015).

Berdasarkan variabel lama menderita diabetes, diketahui kelompok terbanyak adalah pasien yang telah menderita DM selama rentang 6-10 tahun yaitu 13 pasien (35,13%). Hasil ini sejalan dengan laporan bahwa setiap individu menderita DMT2 berisiko mendapatkan komplikasi dalam kurun 6-10 tahun dari onset. Namun, individu yang paling berisiko adalah pasien yang telah lama mengidap diabetes, kadar glukosa tidak terkendali, dan memiliki riwayat hipertensi serta kerusakan ginjal (Malau, 2013).

Tabel 2. Status merokok pasien saat ini

Status merokok saat ini	Jumlah pasien	%
Perokok		
Perokok aktif	8	21,62
Perokok pasif	3	8,11
Bukan perokok		
Pernah merokok	16	43,24
Tidak pernah merokok	10	27,03
Total	**37**	**100**

Secara keseluruhan, data deskriptif pasien pada penelitian ini sejalan dengan laporan analisis yang dilakukan oleh NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) menunjukkan bahwa prevalensi kemunculan PGK lebih tinggi dengan adanya peningkatan usia, ras kulit hitam, jenis kelamin laki-laki, dan adanya penyakit hipertensi.

Status Merokok dan Kepatuhan Minum Obat Pasien

Merokok merupakan salah satu faktor agresif yang dapat menyebabkan PGK. Nikotin pada rokok dapat meningkatkan tekanan darah dan denyut jantung melalui pengeluaran katekolamin sehingga dapat mempercepat penurunan fungsi ginjal (NKF, 2012). Status merokok pasien saat ini dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa status merokok saat ini dari pasien lebih tinggi pada kebiasaan merokok dengan jumlah perokok aktif yaitu 8 pasien (21,62%) lebih banyak dibandingkan perokok pasif yaitu 3 pasien (8,11%). Peluang perokok aktif untuk mengalami PGK lebih tinggi 7x dibandingkan dengan tidak pernah merokok. Sedangkan perokok pasif memiliki peluang 3x lebih tinggi untuk mengalami PGK dibandingkan dengan tidak pernah merokok (Balakumar, 2009). Status perokok pasif pasien diperoleh berdasarkan keterangan ada tidaknya anggota keluarga yang merokok.

Penilaian kepatuhan minum obat dilakukan berdasarkan identifikasi terhadap sisa obat bulan sebelumnya dan jadwal rutin minum obat melalui wawancara secara langsung dengan pasien ataupun pihak keluarga. Kepatuhan minum obat antihipertensi dan antihiperlipidemia pasien dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa selama periode penelitian kelompok pasien yang patuh minum obat yaitu 35 pasien (94,59%) lebih tinggi dibandingkan kelompok tidak patuh minum obat yaitu 2 pasien (5,41%).

Tabel 3. Kepatuhan minum obat antihipertensi dan antihiperlipidemia pasien

Kepatuhan minum obat	Jumlah pasien	%
Patuh	35	94,59
Tidak patuh	2	5,41
Total	**37**	**100**

Kadar Glukosa Darah Pasien

Individu DMT2 yang paling berisiko mengalami PGK adalah pasien dengan kadar glukosa darah yang tidak terkendali. Gangguan fungsi ginjal yang terjadi pada pasien DMT2 dimulai dengan adanya mikroalbuminuria yang didefinisikan sebagai ekskresi albumin lebih dari 30 mg per hari. Mikroalbuminuria merupakan manifestasi awal dari nefropati diabetika yang didefinisikan sebagai ekskresi albumin lebih dari 50 mg per hari. Kadar glukosa yang tidak terkendali menyebabkan mikroalbuminuria berkembang menjadi proteinuria. Adanya proteinuria menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus yang dapat berlanjut pada keadaan PGK (Malau, 2013). Rata-rata kadar glukosa darah pasien dapat dilihat pada Tabel 4. Target glukosa darah pasien DMT2 komplikasi PGK yaitu GDP ≤167 mg/dL dan GDPP ≤189 mg/dL (ADA, 2018). Berdasarkan Tabel 4 diketahui bahwa rata-rata kadar GDP setelah tiga bulan terapi yaitu 162,65 mg/dL telah mencapai target. Sedangkan rata-rata GDPP setelah tiga bulan terapi yaitu 210,38 mg/dL belum mencapai target. Rata-rata perubahan kadar glukosa darah pasien dapat dilihat pada Gambar 1.

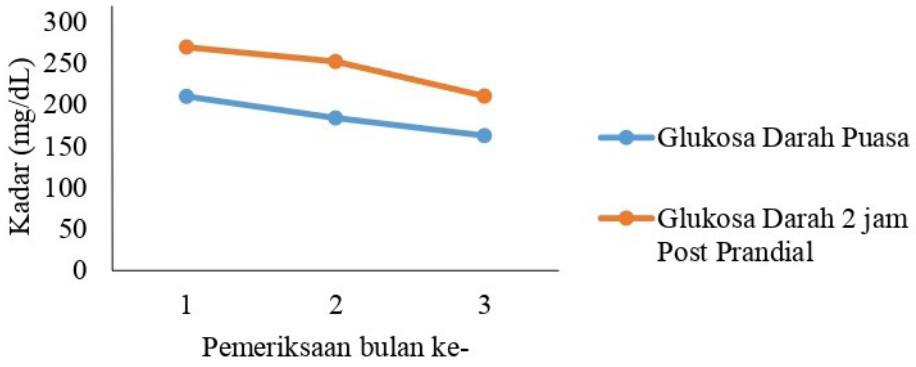
Profil Terapi Antihipertensi Pasien

Pengendalian tekanan darah secara optimal merupakan hal penting dalam mengurangi perparahan penyakit ginjal. Pengobatan hipertensi pada pasien PGK bertujuan untuk menjaga tekanan darah dalam rentang normal, memperlambat penurunan fungsi ginjal, dan menurunkan risiko komplikasi penyakit kardiovaskular (Buffet & Riccheti, 2012). Profil terapi obat antihipertensi yang digunakan pasien dapat dilihat pada Tabel 5. Berdasarkan Tabel 5 diketahui bahwa profil terapi obat antihipertensi yang digunakan telah sesuai dengan *NKF K/DOQI guideline* yang merekomendasikan ACEI atau ARB sebagai lini pertama pengobatan hipertensi pada pasien PGK. Kedua golongan obat yang bekerja pada *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) ini bersifat neuroproteksi dan dapat mengurangi risiko kardiovaskular (Buffet & Richetti, 2012).

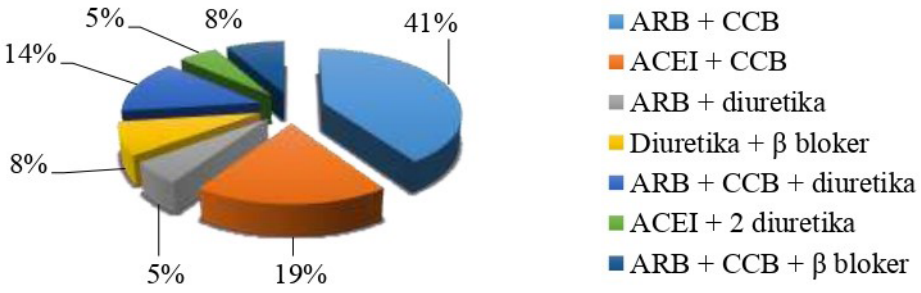
Tabel 4. Rata-rata kadar glukosa darah pasien

Glukosa darah (mg/dL)	Pemeriksaan bulan ke-		
	1	2	3
Rata-rata GDP	209,95 ±64,21	183,92±73,08 (-12,07±20,31%)	162,65±58,32 (-20,26±22,47%)
Rata-rata GDPP	269,43±85,03	252,08±109,41 (-6,34±24,29%)	210,38±77,40 (-18,71±27,48%)

Keterangan : (-) : penurunan, (+) : peningkatan, GDP : Glukosa Darah Puasa, GDPP : Glukosa Darah 2 jam *Post Prandial*



Gambar 1. Rata-rata perubahan kadar glukosa darah pasien



Gambar 2. Profil terapi kombinasi golongan antihipertensi yang digunakan pasien

Tabel 5 juga menunjukkan adanya pasien yang menerima diuretika furosemid dengan atau tanpa spironolakton. Furosemid dapat digunakan untuk pasien hipertensi dengan gangguan fungsi ginjal (James et al., 2013) karena efektivitasnya tidak bergantung pada eGFR, sedangkan efektivitas diuretika lainnya seperti tiazid akan menurun apabila eGFR <30 mL/menit (Singapuri et al., 2010). Penggunaan spironolakton pada pasien gangguan fungsi ginjal diperbolehkan jika nilai eGFR>10 mL/menit dengan pengaturan dosis. Penambahan spironolakton pada pasien yang menerima furosemid bertujuan untuk mengurangi resiko terjadinya hipokalemia. Kekurangan kalium akan berdampak pada gangguan ritme otot jantung pasien DMT2 komplikasi PGK yang beresiko tinggi gangguan kardiovaskular (Vasvada, 2003).

Profil terapi kombinasi golongan antihipertensi yang digunakan pasien dapat dilihat pada Gambar 2. Berdasarkan Gambar 2 diketahui bahwa pada penelitian ini penggunaan ARB lebih banyak dibandingkan dengan ACEI. Hal ini berdasarkan pertimbangan ARB dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga lebih efektif digunakan pada pasien diabetes disertai hipertensi (Saseen & Carter, 2005). CCB dihidropiridin seperti amlodipin merupakan antihipertensi *tambahan (add-on agents*) untuk mengendalikan tekanan darah pada pasien hipertensi yang disertai diabetes (Mycek, 2001). Tetapi penggunaan CCB dihidropiridin tidak boleh diresepkan secara tunggal tanpa penggunaan ACEI atau ARB karena CCB dihidropiridin dapat menyebabkan hiperfiltrasi yang lebih besar serta peningkatan albuminuria. Sama

Tabel 5. Pola terapi obat antihipertensi yang diterima pasien

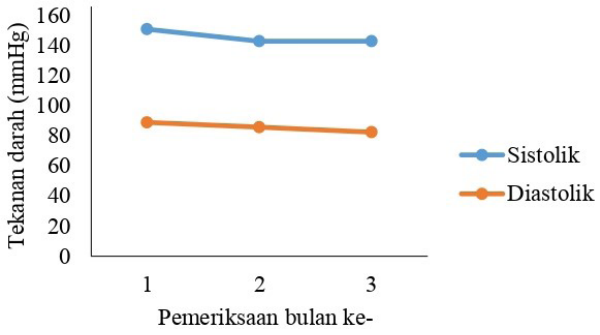
Pola terapi obat antihipertensi		Terapi bulan ke-1		Terapi bulan ke-2		Terapi bulan ke-3	
		Jumlah pasien	%	Jumlah pasien	%	Jumlah pasien	%
Antihipertensi 2 kombinasi							
Golongan Obat	**Nama Obat**						
ARB + CCB	Valsartan +amlodipin	7	18,92	5	13,51	9	24,32
	Irbesartan + amlodipin	3	8,11	4	10,81	2	5,41
	Kandesartan + amlodipin	5	13,51	6	16,22	4	10,81
ACEI + CCB	Ramipril + amlodipin	4	10,81	5	13,51	6	16,22
	Kaptopril + amlodipin	3	8,11	2	5,41	1	2,70
ARB + diuretika	Kandesartan + furosemid	1	2,70	1	2,70	2	5,41
	Irbesartan + furosemid	1	2,70	1	2,70	0	0
Antihipertensi 3 kombinasi							
Golongan Obat	**Nama Obat**						
ARB + CCB + diuretika	Kandesartan + amlodipin + furosemid	3	8,11	3	8,11	1	2,70
	Irbesartan + amlodipin + furosemid	0	0	1	2,70	1	2,70
	Valsartan + amlodipin + furosemid	2	5,41	1	2,70	3	8,11
ACEI + 2 diuretika	Ramipril + furosemid + spironolakton	2	5,41	2	5,41	2	5,41
ARB + CCB + β bloker	Kandesartan + amlodipin + bisoprolol	3	8,11	3	8,11	3	8,11

Keterangan : ACEI : Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ARB : Angiotensin Receptor Blocker, CCB : Calcium Channel Blocker, β bloker = beta bloker, α2-agonis = Alfa-2 agonis.

halnya dengan CCB dihidropiridin, beta bloker seperti bisoprolol juga merupakan antihipertensi tambahan dan penggunaannya dianjurkan secara kombinasi dengan ACEI atau ARB (Moser, 2008).

Nilai Tekanan Darah Pasien

Pengendalian tekanan darah menjadi satu-satunya cara untuk mengurangi keparahan PGK. Tekanan darah yang tidak terkendali menyebabkan terjadinya hiperfiltrasi yang dapat berdampak pada perubahan struktur mikrovaskular yang memicu resistensi arteriol aferen dan eferen. Kondisi ini dapat memperburuk progresivitas gangguan ginjal (Bennet & Aditya, 2015). Rata-rata nilai tekanan darah pasien dapat dilihat pada Tabel 6. Target tekanan darah pasien PGK ≥18 tahun dengan atau tanpa diabetes adalah <140/90 mmHg (James et al., 2013). Berdasarkan Tabel 6 diketahui bahwa rata-rata kadar tekanan darah sistolik setelah tiga bulan yaitu 143,05 mmHg belum mencapai target terapi. Sedangkan rata-rata tekanan darah diastolik setelah tiga bulan yaitu 82,49 mmHg telah mencapai target terapi. Rata-rata perubahan nilai tekanan darah pasien dapat dilihat pada Gambar 3. Antihipertensi golongan ACEI atau ARB dapat mengurangi tekanan intraglomerular yang dapat



Gambar 3. Rata-rata perubahan nilai tekanan darah pasien

mengurangi penurunan fungsi ginjal (Saseen & Maclughlin, 2008). Kombinasi ACEI atau ARB dengan diuretika menunjukkan hasil yang efektif dalam penurunan tekanan darah dan dalam mengurangi risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (ADA, 2018). Diuretika menyebabkan ekskresi air dan natrium melalui ginjal meningkat sehingga mengurangi volume plasma dan menurunkan *pre-load* yang selanjutnya menurunkan *cardiac output* dan akhirnya menurunkan tekanan darah (Katzung, 2012).

Tabel 6. Rata-rata tekanan darah pasien

Tekanan darah (mmHg)	Pemeriksaan bulan ke-		
	1	2	3
Sistolik	151+12,98	143,03+16,43 (-5,18+10,55%)	143,05+16,72 (-4,86+11,84%)
Diastolik	89+5,86	85,81+8,01 (-3,65+9,31%)	82,49+10,26 (-7,32+12,12%)

Keterangan : (-) : penurunan, (+) : peningkatan

Tabel 7. Pola terapi obat antihiperlipidemia yang diterima pasien

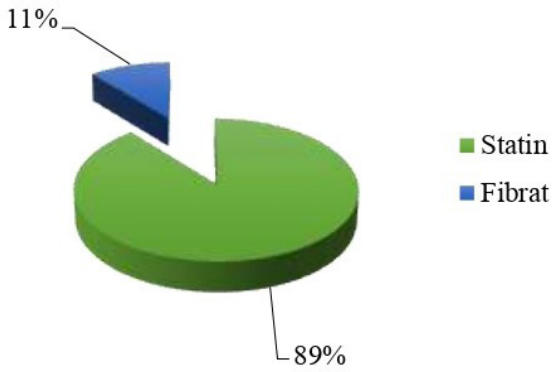
Pola terapi obat antihiperlipidemia pasien		Terapi bulan ke-1		Terapi bulan ke-2		Terapi bulan ke-3	
		Jumlah pasien	%	Jumlah pasien	%	Jumlah pasien	%
Golongan Obat	**Nama Obat**						
Statin	Simvastatin	15	40,54	15	40,54	14	37,84
	Atorvastatin	18	48,65	18	48,65	19	51,35
Fibrat	Fenofibrat	4	10,81	4	10,81	4	10,81
Total		**37**	**100**	**37**	**100**	**37**	**100**

Profil Terapi Antihiperlipidemia Pasien

Pasien DMT2 berisiko mengalami dislipidemia. Hal ini disebabkan pada pasien DMT2 sering ditemukan adanya peningkatan kolesterol dan trigliserida plasma serta konsentrasi HDL yang sangat rendah. Kemunculan dislipidemia pada pasien DMT2 komplikasi PGK dapat mempercepat progresivitas penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) dan akan diikuti dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin darah (Kumar et al., 2010). Pada pasien PGK terjadi penurunan aktivitas lipoprotein lipase dan hepatik trigliserida lipase. Hal ini dapat mengganggu pemasukan trigliserida dan apolipoprotein B yang mengandung lipoprotein dalam jaringan perifer sehingga menyebabkan peningkatan sirkulasi lipoprotein aterogenik (Thomas et al., 2008).

Berdasarkan penelitian *Study of Heart and Renal Protection* menunjukkan bahwa pemberian antihiperlipidemia pada pasien PGK dimaksudkan untuk mengurangi kadar lipid dalam tubuh yang semakin meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal serta mengurangi kejadian kardiovaskular (Thomas et al., 2008).

Profil terapi obat antihiperlipidemia yang digunakan pasien dapat dilihat pada Tabel 7. Usia lanjut menyebabkan terjadinya peningkatan *abdominal body fat* dan perubahan jalur oksidasi asam lemak. Berdasarkan Tabel 7 diketahui bahwa semakin bertambah usia, semakin banyak pengguna atorvastatin (51,35%) daripada simvastatin (37,84%). Hal ini karena penurunan lipid plasma pada usia lanjut membutuhkan



Gambar 4. Profil terapi golongan antihiperlipidemia yang digunakan pasien

waktu yang lebih lama dibandingkan pasien dewasa muda. Waktu paruh atorvastatin yang lebih lama yaitu 14 jam membuat atorvastatin mampu bekerja lebih optimal dalam menurunkan kadar lipid plasma pada usia lanjut (Robinson et al., 2013). Namun, untuk pasien yang baru akan memulai terapi statin baik usia lanjut ataupun dewasa muda, simvastatin sampai saat ini masih menjadi pilihan untuk terapi awal karena dinilai lebih efektif dalam hal efikasi dan biaya.

Profil terapi golongan antihiperlipidemia yang digunakan pasien dapat dilihat pada Gambar 4. Berdasarkan Gambar 4 diketahui bahwa sebanyak 89% pasien menggunakan statin. Adanya komplikasi PGK menimbulkan kesulitan dalam terapi abnormalitas lipid. Statin dipertimbangkan sebagai pilihan pertama pada pasien diabetik dislipidemia dengan komplikasi PGK karena statin dapat mengurangi kejadian proteinuria sehingga mampu menunda

Tabel 8. Data lipid darah pasien

Lipid darah (mg/dL)	Pemeriksaan bulan ke-		
	1	2	3
Kolesterol total	250,68±46,77	224,59±41,76 (-8,99±15,58%)	220,08±31,84 (-9,77±19,12%)
HDL	41,46±11,89	46,38±11,74 (16,21±26,68%)	50,76±11,28 (30,55±42,90%)
LDL	159,11±42,65	135,30±35,65 (-12,69±20,03%)	122,32±26,50 (-18,29±27,03%)
Trigliserida	239,03±111,10	224,27±87,80 (-1,99±37,31%)	199,86±53,71 (-2,66±37,88%)

Keterangan : (-) : penurunan, (+) : peningkatan, HDL : *High Density Lipoproteine*, LDL : *Low Density Lipoproteine*

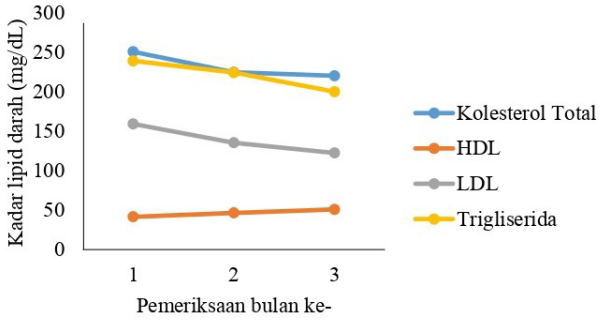
progresivitas gangguan fungsi ginjal (Robinson et al., 2013). Selain statin, terdapat pula pasien yang menerima obat golongan fibrat seperti fenofibrat yaitu 4 pasien (10,81%). Fibrat bekerja dengan mengaktifkan enzim lipoprotein lipase yang akan memecahkan trigliserida sehingga sintesa trigliserida menurun dan meningkatkan kadar HDL melalui peningkatan Apo A-1. Diabetik dislipidemia dikarakterisasi dengan hipertrigliseridemia (gangguan pola lipoprotein tipe I, II, III, IV, dan V), HDL rendah, dan LDL meningkat sedikit (Dipiro et al., 2015).

Kadar Lipid Darah Pasien

Koreksi abnormalitas lipid dapat memperbaiki hemodinamik renal (*Robinson* et al., 2013). Dislipidemia pada pasien DMT2 komplikasi PGK dapat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular (Mackay, 2004).

Rata-rata kadar lipid darah pasien dapat dilihat pada Tabel 8. Target kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida pasien dislipidemia dengan DMT2 berturut-turut adalah <200, >30, <100, <200mg/dL (Jellinger *et.al*., 2017). Berdasarkan Tabel 8 diketahui bahwa rata-rata kadar kolesterol total dan LDL setelah tiga bulan terapi berturut-turut yaitu 220,08 mg/dL dan 122,32 mg/dL belum mencapai target. Sedangkan rata-rata kadar HDL dan trigliserida setelah tiga bulan terapi berturut-turut yaitu 50,76 mg/dL dan 199,86 mg/dL telah mencapai target. Rata-rata perubahan kadar lipid darah pasien dapat dilihat pada Gambar 5.

Pada penelitian ini, proporsi penggunaan fibrat lebih sedikit dibandingkan statin karena terapi fibrat baru mulai dianjurkan jika kadar trigliserida pasien > 500 mg/dL (Dipiro et al., 2015). Sedangkan nilai rata-rata kadar trigliserida pada pasien kelompok statin yaitu 215,18% sehingga belum mengindikasikan perlunya penambahan terapi fibrat.



Gambar 5. Rata-rata perubahan kadar lipid darah pasien

Kadar Kreatinin Serum, Ureum, dan Nilai eGFR Pasien

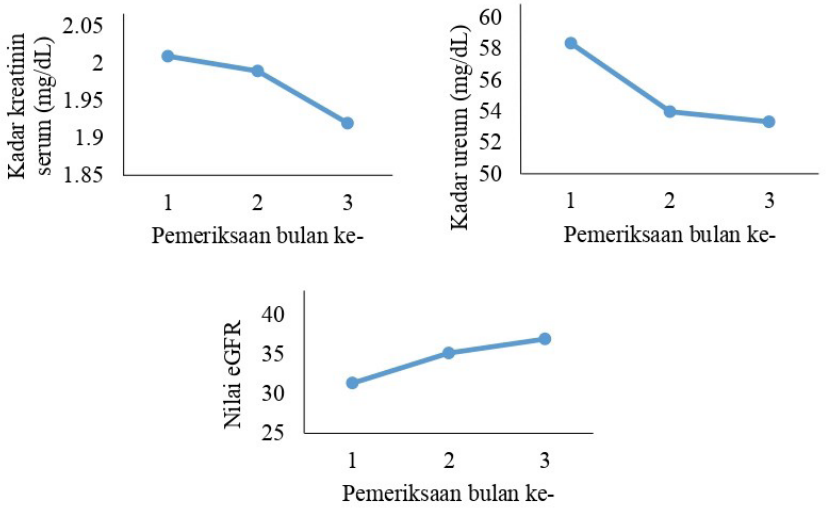
Kadar kreatinin serum dan ureum merupakan parameter utama untuk mengetahui kondisi gangguan fungsi ginjal pada pasien PGK. Berdasarkan kadar kreatinin serum pasien dapat dilakukan perhitungan nilai eGFR untuk menentukan tingkat keparahan penurunan fungsi ginjal pasien. Pada penelitian ini nilai eGFR ditentukan dengan rumus CKD-EPI *Creatinin Equation 2012* karena dinilai lebih akurat dengan bias yang lebih kecil dibandingkan dengan rumus MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*).

Rata-rata kadar kreatinin serum, ureum, dan nilai eGFR pasien dapat dilihat pada Tabel 9. Berdasarkan Tabel 9 diketahui bahwa setelah tiga bulan terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia terjadi penurunan bermakna rata-rata kadar kreatinin serum dan ureum sebesar 2,47% ($p<0,05$) dan 0,93% ($p<0,05$) secara berturut-turut. Sedangkan rata-rata nilai eGFR pasien menurut perhitungan CKD-EPI mengalami peningkatan bermakna sebesar 9,25% ($p<0,05$). Dengan kata lain, profil terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia yang digunakan dapat mengendalikan fungsi ginjal pasien DMT2 komplikasi PGK selama tiga bulan terapi. Rata-rata perubahan kadar kreatinin serum, ureum, dan nilai eGFR CKD-EPI pasien dapat dilihat pada Gambar 6.

Tabel 9. Rata-rata kadar kreatinin serum, ureum, dan nilai eGFR pasien

Variabel	Bulan ke-1	Bulan ke-2		Bulan ke-3	
		Rata-rata ± SD	Nilai p	Rata-rata ± SD	Nilai p
Kadar Kreatinin Serum (mg/dL)	2,01±0,71	1,99±0,88[a] (-0,40 + 26,11%)	p<0,001	1,92 ±0,80[a] (-2,47±23,53%)	p<0,001
Kadar Ureum (mg/dL)	58,35±26,88	53,97±24,07[b] (-0,70±44,81%)	p<0,001	53,32±18,92[b] (-0,93±35,82%)	p<0,001
Nilai eGFR CKD-EPI (mL/menit/1,73m^2)	31,35±13,26	35,14±11,16[b] (5,54±31,20%)	p<0,001	36,92±12,29[b] (9,25±28,13%)	p<0,001

Keterangan : (-) : penurunan, (+) : peningkatan. Hasil statistika pengujian : p<0,05 (berbeda signifikan) dengan a=Uji Wilcoxon dan b=Uji T-berpasangan dibandingkan terhadap Pemeriksaan bulan ke-1, eGFR CKD-EPI : *Estimated Glomerular Filtration Rate Chronic Kidney Disease Epidemiology Creatinine Equation 2012*



Gambar 6. Rata-rata perubahan kadar kreatinin serum, ureum, dan nilai eGFR CKD-EPI pasien

Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis Pasien Berdasarkan Nilai eGFR CKD-EPI

Berdasarkan NKF K/DOQI, PGK didefinisikan sebagai penurunan laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 mL/menit/1,73m^2 selama lebih dari 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

Klasifikasi PGK pasien dapat dilihat pada Tabel 10. Berdasarkan Tabel 10 diketahui bahwa stadium PGK paling banyak diderita adalah stadium 3b yaitu 15 pasien (40,54%) saat terapi bulan pertama dan 13 pasien (35,13%) saat bulan ketiga.

Perubahan Stadium Penyakit Ginjal Kronis Pasien

Perubahan stadium PGK pasien selama tiga bulan periode penelitian dapat dilihat pada Tabel 11. Berdasarkan Tabel 11 diketahui bahwa selama tiga bulan periode penelitian, pasien yang tidak mengalami perubahan stadium PGK sebanyak 20 pasien (54,05%) merupakan kelompok pasien paling banyak dibandingkan pasien dengan peningkatan stadium yaitu 8 pasien (21,63%) dan penurunan stadium yaitu 9 pasien (24,32%).

Hasil penelitian secara keseluruhan menunjukkan bahwa terdapat penurunan bermakna dari nilai kreatinin serum (p<0,05) dan ureum (p<0,05) serta peningkatan bermakna nilai eGFR (p<0,05) selama tiga bulan terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa profil terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia yang digunakan dapat mengendalikan fungsi ginjal pasien DMT2 komplikasi PGK selama tiga bulan penelitian berdasarkan kadar kreatinin serum, ureum dan nilai eGFR.

KESIMPULAN

Pasien DMT2 komplikasi PGK lebih tinggi pada laki-laki (56,76%), berusia lebih dari 59 tahun (64,87%), dan telah menderita DM selama rentang 6-10 tahun (35,13%). Selama tiga bulan terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia terjadi penurunan bermakna rata-rata kadar kreatinin serum pasien sebesar 2,47% dan ureum 0,93%. Sedangkan rata-rata nilai eGFR pasien menurut perhitungan CKD-EPI mengalami peningkatan

Tabel 10. Klasifikasi penyakit ginjal kronis pasien

Klasifikasi penyakit ginjal kronis			Bulan ke-1		Bulan ke-3	
Stadium	**Nilai eGFR (mL/menit/1,73m²)**	**Kategori**	**Jumlah**	**%**	**Jumlah**	**%**
1	>90	Normal atau tinggi	0	0	0	0
2	60 – 89	Penurunan ringan	1	2,70	0	0
3a	45-59	Penurunan ringan sampai sedang	8	21,63	12	32,43
3b	45-59	Penurunan sedang sampai berat	15	40,54	13	35,13
4	15-29	Penurunan berat	12	32,43	10	27,03
5	< 15	*End Stage Renal Disease*	1	2,70	2	5,41
Total			**37**	**100**	**37**	**100**

Keterangan : eGFR CKD-EPI : *Estimated Glomerular Filtration Rate Chronic Kidney Disease Epidemiology Creatinine Equation*

Tabel 11. Perubahan stadium penyakit ginjal kronis pasien selama periode penelitian

Perubahan stadium penyakit ginjal kronis	Jumlah	%
Meningkat	8	21,63
Menurun	9	24,32
Tidak mengalami perubahan	20	54,05
Total	**37**	**100**

Keterangan :
Meningkat : perburukan stadium, Menurun : perbaikan stadium

bermakna sebesar 9,25%. Profil terapi antihipertensi dan antihiperlipidemia yang digunakan dapat mengendalikan fungsi ginjal pasien DMT2 dengan komplikasi PGK selama tiga bulan penelitian berdasarkan kadar kreatinin serum, ureum, dan nilai eGFR.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pihak Poliklinik Endokrinologi, Poliklinik Ginjal-hipertensi, dan Instalasi Rekam Medik Rawat Jalan di RSUP Dr. Hasan Sadikin yang telah bersedia menjadi tempat pengambilan data dan atas kerjasama yang baik.

DAFTAR ACUAN

American Diabetes Association. (2018). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41, suppl.1.

Balakumar, P., & Kaur, J. (2009). Is nicotin a key player or spectator in the induction and progression of cardiovascular disorder. *Pharmacological Research,* 60, 361-368.

Bennett, K., & Aditya, B.S. (2015). An Overview of Diabetic Nephropathy : Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Diabetes Nursing,* 18, 6-17.

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Buffet, L., & Richhetti C. (2012). Chronic Kidney Disease & Hypertension : A Destructive Combination, *Journal US Pharmacist*, 37, 26-29.

Dahlan, M.S. (2010). Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, *Seri Evidence Based Medicine 2*. Jakarta: Salemba Medika.

Dipiro, T.J., R.L., Talbert, G.C., Yee, G.R., matzke, B.G., Welss, L.M., & Possey. (2015). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (9th ed), 712-756. United States of America : McGraw Hill Company.

James, P. A., Oapril, S., Carter, B., L., Cushman, W., C., Himmelfarb, C. D., Handler, J., et al. (2013). Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressurein Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Commite (JNC 8). *JAMA*, 311(5), 507-520.

Jellinger, Paul. S., Yehuda, Handelsman, Paul, D.R., Zachary T.Bn, Vivian A. F, Alan J. Garber. (2017). American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*, 23(2), 8-13.

Katzung, B.G. (2012). *Basic and Clinical Pharmacology* (10th ed) (Nugroho A.W., Rendy., L., & Dwijayanthi, L). Buku Kedokteran EGC, 715-717.

Kirmawanto. (2016). Pengaruh Pemberian Metformin dan Valsartan Terhadap HOMA-IR Pada Penderita Sindrom Metabolik Dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), Tesis, Pendidikan Dokter Spesialis I, Universitas Gadjah Mada.

Kidney Disease Informing Global Outcomes (KDIGO). (2012). *KDIGO Clinical Practice Guideline For Anemia In Chronic Kidney Disesae, Kidney International Supplements*, 2 (4), 283-323.

Kumar,V., Abbas, A.K., Fausto, N., Aster, J. (2010). *Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease* (8th ed). Philadelpia : Elsevier, 551.

Mackay J, Mensah GA, (2004). *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva WHO, 30-49.

Malau, M.A. (2013). *Hubungan Diabetes Melitus terhadap kejadian Penyakit Ginjal Kronis Di RSUP H. Adam Malik*, Medan.

Moser, M., Rosendorf, C., White, W.B. (2008). Angiotensin-Converting Enzym Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blocker: Is There a Difference in Response and Any Advantage to Using The Together in the Treatment of Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension,* 10(6), 489-496.

Mycek, M.J. (2001). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. Philadelphia: Lippincot-raven Publishers.

National Kidney Foundation. (2012). K/DOQI Clinical Practice Guideline for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(5), 683-685.

O'Callaghan,C. (2009). *At a Glance : System Ginjal*, Edisi II (Yasmin). Jakarta: Erlangga.

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. (2015). *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB. PERKENI.

Robinson, K. (2013). Life on Dialysis : A lived Experiences. *Nephrology Nursing Journal*, 37, 29-35.

Sassen, J.J., & Carter, B.L. (2005). *Hypertension. Pharmacotherapy : A Patophysiologic Approach* (8th ed). New York: Appleton and Lange, 186-217.

Saseen, Jhoseph & MacLaughlin, Eric. (2008). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. United States of America: Mc-Graw Hill.

Singapuri, M.S., Lea, J.P. (2010). Case Based Review : Management of Hypertension in the End-Stage Renal Disease Patients. *Journal of Clinical Outcomes Management*, 17(2), 87-95.

Thomas, R., Kanso, A., Sedor, J.R. (2008). Chronic Kidney Disease and Its Complicatons, Primary Care Clinic in Office Practice. *Elsevier,* 35, 329-344.

Vasvada, N., Saha, C., Agarwal, R. (2003). A double blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney International*, 64, 632-640.