

01

by Selly Septi Fandinata
30/01/2019

FILE	1.SELLY_SEPTI_F_-_ILIL_MAIDATUZ_ZULFA.DOCX (86.94K)		
TIME SUBMITTED	30- JAN- 2019 09:15AM (UTC+0700)	WORD COUNT	2466
SUBMISSION ID	1070364156	CHARACTER COUNT	16100

Perubahan Kadar Protein dalam Urin terhadap Penggunaan Obat Antihipertensi (Valsartan) pada Pasien Nefropati

Selly Septi Fandinata¹

¹Bidang Ilmu Farmasi klinik dan Komunitas, Akademi Farmasi Surabaya

^{*)}E-mail: (selly.fandinata.sf@gmail.com)

ABSTRAK

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu sindroma gangguan metabolisme yang dicirikan dengan hiperglikemia abnormal sebagai akibat dari suatu defisiensi sekresi insulin, berkurangnya efektivitas aktivitas biologis insulin atau adanya resistensi insulin. Komplikasi kronik mikrovaskular, salah satunya yaitu Penyakit Ginjal Diabetik. Penyakit Ginjal Diabetik didefinisikan secara klinik yaitu penyakit DM dengan proteinuria yang menetap dalam urin. Meta analisis melaporkan bahwa proteinuria merupakan marker terjadinya kerusakan ginjal. Beberapa penelitian membuktikan bahwa terapi ARB dapat menurunkan derajat proteinuria pada pasien ginjal-diabetik. Terapi ARB yang paling banyak digunakan di RSUD Dr. Sutomo adalah valsartan.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perubahan kadar protein dalam urin terhadap penggunaan antihipertensi (valsartan) pada pasien penyakit Nefropati. Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Penyakit Dalam RSUD Dr. Sutomo. Kriteria Inklusi yaitu penderita penyakit ginjal diabetik di Instalasi rawat jalan dengan proteinuria dan tekanan darah terkontrol ($\leq 130/80$ mmHg), yang menggunakan terapi antihipertensi tunggal valsartan. Kriteria Eksklusi yaitu hiperkalemia, ISK, menggunakan obat-obatan yang mempengaruhi proteinuria (NSAID, vit B6, B12) dan kontraindikasi terhadap valsartan.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa pada pemberian valsartan tidak terjadi perubahan distribusi derajat proteinuria, dari 27 penderita 29,6% mengalami penurunan, 59,26% tetap dan 11,11% mengalami peningkatan derajat proteinuria. Kesimpulan pada penelitian ini bahwa valsartan tidak mengalami perubahan dalam menurunkan derajat proteinuria.

Kata kunci: nefropati, proteinuria, ARB, valsartan.

Change of Urinary Protein Levels due to Antihypertention (Valsartan) Usage in Nephropathy Patients

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a syndrome of metabolic disorder characterized by abnormal hyperglycemia. One of the chronic complication DM is renal microangiopathy called Diabetic Nephropathy (DN). In addition, clinical DN is defined as DM with proteinuria. Meta analysis reported proteinuria as a marker of kidney damage as predictor of progressive kidney disease is robust. Moreover several trials concluded ARBs treatment could reduce the level of proteinuria in DN patients. ARBs treatment used in RSUD Dr. Soetomo Central Hospital Surabaya is valsartan.

The purpose of this study was to determine the effect of valsartan treatments on the proteinuria level in DN patients. This study was done at the outpatients clinic departement RSUD Dr. Soetomo Central Hospital Surabaya. The inclusion criteria were DN patients with normal blood pressure ($\leq 130/80$ mmHg). Twenty seven patients were enrolled in this study.

The result showed valsartan antiproteinuria, there was no change in proteinuria level distribution. From twenty seven patients 29,6% decreased, 59,26% did not change and 11,11% increased proteinuria level. As a conclusion, valsartan treatment no change in proteinuria level distribution.

Keywords: diabetic nephropathy, proteinuria, ARBs, valsartan.

1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu sindroma gangguan metabolisme yang dicirikan dengan hiperglikemia abnormal sebagai akibat dari suatu defisiensi sekresi insulin, berkurangnya efektivitas aktivitas biologis insulin atau adanya resistensi

insulin. Pada DM juga terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. DM terbagi terbagi menjadi beberapa tipe yaitu tipe 1, tipe 2, tipe spesifik lain, dan DM gestasional [1]

Menurut World Health Organization (WHO) prevalensi DM akan meningkat di seluruh dunia pada milenium ketiga ini, termasuk negara Asia Tenggara, diantaranya Indonesia. Sebagian besar penderita DM adalah DM tipe 2 [2].

Prevalensi DM menurut WHO, pada tahun 2004 lebih dari 150 juta penduduk dan diperkirakan pada tahun 2025 akan menjadi dua kali lipat. WHO juga menyatakan bahwa diabetes akan meningkat pesat khususnya di negara yang sedang berkembang, hal ini terlihat pada prevalensi diabetes di Indonesia sekarang ini 1) sebesar 8,6% dari 4,6% pada tahun 2000 [3]. DM tidak ditangani dengan baik akan mengakibatkan timbulnya komplikasi pada berbagai organ tubuh yaitu berupa komplikasi akut maupun komplikasi kronik seperti makrovaskular, mikrovaskular, dan neuropati [4]. Untuk komplikasi kronik mikrovaskular, salah satunya terjadi pada pembuluh darah ginjal dalam penyakit ginjal kronik.

Berdasarkan *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* ada dua kriteria dari Penyakit Ginjal Kronis (PGK). PGK didefinisikan sebagai kerusakan ginjal secara fungsional atau struktural, dengan waktu ≥ 3 bulan, dengan dan tanpa penurunan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR), dimanifestasikan sebagai salah satu dari abnormalitas fisiologi atau penanda kerusakan ginjal termasuk abnormalitas komposisi darah atau urine. PGK juga didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan nilai $GFR < 60$ ml/men/1,73 m², selama ≥ 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal [5].

Diperkirakan sekitar 35% hingga 40% penderita DM tipe 1 akan berkembang menjadi gagal ginjal kronik dalam waktu 15 hingga 25 tahun setelah munculnya diabetes. Individu dengan diabetes tipe 2 lebih sedikit yang berkembang menjadi gagal ginjal kronik (sekitar 10% hingga 20%)³. Meskipun resiko DM tipe 1 untuk menjadi gagal ginjal kronik lebih besar dibandingkan DM tipe 2, tetapi jumlah penderita gagal ginjal kronik yang disebabkan DM tipe 2 lebih besar karena prevalensi DM tipe 2 lebih besar [6].

Keadaan hiperglikemia pada DM menstimulasi produksi mediator humoral, sitokin, dan faktor pertumbuhan meliputi PDGF- β (Platelet Derivate Growth Factor- β), TGF- β_1 dan Angiotensin II yang dapat mengakibatkan peningkatan deposisi *Extracellular Matrix* (ECM). Keadaan hiperglikemia juga dapat meningkatkan *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs) dan *glycated albumin* menyebabkan terjadinya glomerular sklerosis dan kerusakan tubulointersisial sehingga berakibat pada ketidaknormalan produksi ECM. Pada DM terjadi

gangguan hemodinamik yang dapat menimbulkan terjadinya hipertensi pembuluh darah arterial, hipertensi glomerular, dan hiperfiltrasi. Keadaan hiperglikemia pada penderita DM dapat meningkatkan aktivitas *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS), pembentukan Angiotensin I menjadi Angiotensin II, dimana Angiotensin II tersebut mengikat reseptor AT₁ dan AT₂. Ikatan Angiotensin II dengan reseptor AT₁ dapat menimbulkan efek vasokonstriksi, meningkatkan sekresi Aldosteron, faktor pertumbuhan, fibrosis, trombotik, inflamasi, dan oksidasi. Angiotensin II yang berikatan dengan reseptor AT₂ dapat menimbulkan efek yang berlawanan dari Angiotensin II yang berikatan dengan AT₁. Peningkatan ECM dengan proliferasi sel mesangial tersebut dapat mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran basement glomerular sehingga terjadi proteinuria. Secara signifikan, ketidaknormalan ginjal ditandai dengan adanya proteinuria [7,8].

Hal yang dapat memperparah progresi nefropati diabetes selain proteinuria adalah asupan protein, lipid, garam dan hipertensi. Hipertensi sistemik menyebabkan kenaikan tekanan hidrostatik glomerulus dan tekanan dinding kapiler (*glomerular capillary wall tension*) yang dapat memperberat proteinuria dan akhirnya sklerosis [5]. Dengan adanya pembatasan protein pada makanan dan penurunan tekanan darah akan menurunkan ekskresi albumin dan memperlambat nefropati diabetik [9].

Nefropati diabetik didefinisikan secara klinik yaitu penyakit DM dengan proteinuria yang menetap dalam urin (dengan total ekskresi protein dalam urin lebih dari 0,5 gram/hari). Pada orang dewasa normal dan sehat mengekskresi sedikit protein dalam urine hingga 150 mg/hari terutama terdiri dari albumin dan protein Tamm-Horsfall yang disekresi oleh tubulus distal. Proteinuria yang lebih dari 150 mg/hari dianggap patologis (+1) [9]. Pada penyakit nefropati diabetik tahap akhir (stadium 5) proteinuria meningkat sangat besar lebih dari 4 gram/hari [6]. Semakin besar tingkat gangguan ginjal maka semakin sulit terjadi penurunan derajat proteinuria.

Terapi pengendalian untuk memperlambat progresitas proteinuria diantaranya *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI), *Angiotensin Receptor Antagonists* (ARBs), β -blocker, NDH-CCB dan *Aldosterone antagonists*. Terapi antiproteinuria berdasarkan tingkat bukti ilmiah dibagi menjadi beberapa kelas antara lain kelas I (ACEI, ARBs, dan β -blocker), kelas 2 (NDH-CCB, *Aldosterone antagonists*), dan kelas 3 (antioksidan) [10,11]. *The American Diabetes Association* (ADA)

merekendasikan penggunaan ACEI dan ARBs pada semua penderita DM dengan kelainan ginjal (mikroalbuminuria atau proteinuria), dengan atau tanpa adanya hipertensi. ACEI dan ARBs dapat menurunkan tekanan darah sistemik juga menurunkan tekanan darah kapiler glomerulus serta filtrasi protein sehingga memperlambat progresivitas kerusakan ginjal. Kedua obat tersebut juga mengurangi proliferasi sel serta fibrosis akibat Angiotensin II^[12].

Kerja ARBs sebagai nephroprotective yang bekerja melawan aksi reseptor Angiotensin II yang berikatan dengan reseptor AT₁ sehingga dapat mengurangi abnormal matriks basement membran glomerular yang tinggi. Menurut data penelitian terbukti bahwa ARBs dapat menurunkan serum kreatinin 25%, ESRD 28%, dapat mengurangi proteinuria 48% dan penurunan tekanan darah 3.8/2.7 mmHg.^{10,13} Tingkat keberhasilan terapi untuk memperlambat progresivitas kerusakan ginjal dengan dilihat dari penurunan proteinuria, sehingga dengan penurunan proteinuria yang besar menunjukkan proteksi pada gagal ginjal yang baik. Terapi ARBs yang paling banyak digunakan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah valsartan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perubahan kadar protein dalam urin terhadap penggunaan antihipertensi (valsartan) pada pasien penyakit Nefropati. Data yang dihasilkan diharapkan dapat bermanfaat untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan, dosis dan waktu penggunaan terapi obat tersebut.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara non eksperimental dengan prospektif yaitu penelitian yang dilakukan dengan penelusuran Rekam Medis (RM) khususnya data laboratorium di Instalasi Rawat Jalan Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Sutomo dengan mengamati perubahan derajat proteinuria penderita dari data laboratorium terhadap pemberian valsartan pada terapi Penyakit Ginjal Diabetik di Instalasi rawat jalan. Sampel pada penelitian ini adalah Seluruh rekam medis dan data laboratorium penderita dengan diagnosa Penyakit Ginjal Diabetik tahap 1-5 atau berdasarkan tingkatan jumlah protein urin mulai +1 sampai +4 dengan terapi valsartan di Instalasi Rawat Jalan Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Sutomo Surabaya dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

Kriteria Inklusi pada penelitian :

1. Penderita rawat jalan dengan diagnosa Penyakit Ginjal Diabetik dengan proteinuria.
2. Penderita diagnose Penyakit Ginjal Diabetik yang mendapatkan terapi valsartan tunggal
3. Tekanan darah terkontrol bagi penderita DM $\leq 130/80$ mmHg.

Kriteria Eksklusi

1. Hiperkalemia (serum kalium $> 5,5$ meq/L)
2. ISK
3. Menggunakan obat-obatan yang mempengaruhi proteinuria (NSAID, vit B6, B12) dan antioksidan lainnya.
4. Diketahui atau diduga kontraindikasi terhadap valsartan.

Variabel dalam penelitian

1. Variabel bebas : pemberian valsartan
2. Variabel tergantung : derajat proteinuria

Alur penelitian

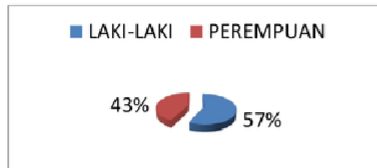
1. Pencatatan data dari rekam medis ke lembar pengumpulan data meliputi nama, alamat, umur, jenis kelamin, data laboratorium riwayat penyakit dan terapi penderita. Khususnya penderita yang didiagnosa penyakit ginjal diabetik dengan terapi valsartan dan sesuai dengan kriteria inklusi eksklusi.
2. Penderita datang dengan diagnosa Penyakit Ginjal Diabetik dan terapi valsartan dan sesuai dengan kriteria inklusi eksklusi.
3. Dilakukan pengambilan sampel urin untuk penetapan derajat proteinuria dan pengukuran tekanan darah.
4. Penderita mendapatkan terapi valsartan.
5. Dilakukan pengambilan sampel urin lagi tiap 1 bulan sekali selama 2 bulan. Hasil laboratorium ini dimasukkan ke dalam RM penderita.

Analisis Data dan statistic pada penelitian ini adalah data laboratorium proteinuria pre post terapi valsartan dari penderita penyakit ginjal diabetik dengan menggunakan analisis statistic uji *Paired t-test*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

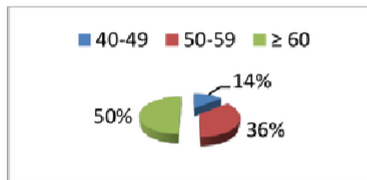
Penderita penyakit Ginjal Diabetik di Instalasi Rawat Jalan Poli Ginjal Hipertensi Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan diagnose Penyakit Ginjal Diabetik yang mendapatkan terapi valsartan tunggal adalah sebanyak 27 penderita.

Pada penelitian ini diperoleh, jenis kelamin penderita penyakit Ginjal Diabetik lebih banyak laki-laki yaitu 15 penderita (57%) sedangkan perempuan jumlahnya tidak jauh berbeda yaitu 12 penderita (43%).



Gambar 1. Prosentase Jenis Kelamin Penderita Penyakit Ginjal Diabetik

Pada penelitian ini keseluruhan penderita Penyakit Ginjal Diabetik diatas terdiri dari berbagai usia. Penderita Penyakit Ginjal Diabetik terbanyak berada pada rentang usia ≥ 60 tahun. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh penurunan fungsi ekskresi ginjal pada usia 30 atau 40 tahun dan adanya komorbid yang muncul pada usia dewasa [14,7,15].



Gambar 2. Sebaran Usia Penderita Penyakit Ginjal Diabetik

3.1 Profil Penggunaan Valsartan Pada Penderita Penyakit Ginjal Diabetik

Pada profil penggunaan valsartan yang digunakan adalah 1 dosis yaitu 1x80 mg. Hal ini menurut literature dengan dosis tersebut terbukti adapat memberikan efek antiproteinuri [11].

Jenis Obat	Dosis Terapi	Jumlah penderita	Prosentase (%)
Valsartan	1x80 mg	27	100
Total		27	100

3.2 Distribusi Derajat Proteinuria Pre Post Koreksi dengan Terapi Valsartan

Distribusi pengukuran derajat proteinuria pada penelitian ini dilakukan *pre* dan *post* terapi. Pengukuran proteinuria setelah terapi dilakukan 1 bulan dan pengamatan direncanakan dilakukan sampai 3 bulan. Data proteinuria didasarkan pada data urin sesaat. Pengukuran proteinuria ini tidak dinyatakan dengan kadar tertentu (mg/dl) tetapi dalam bentuk derajat proteinuria (terlampir dalam bagian keterangan). Berdasarkan hasil penelitian

menyatakan bahwa valsartan, walaupun ada 1 penderita dengan penurunan derajat proteinuria sampai derajat proteinuria normal (0) pada pasca terapi, tetapi distribusi derajat proteinuria post terapi relatif tidak berubah dibanding pre terapi.

Tabel 2. Perubahan Derajat Protein Uria

Derajat Proteinuria (mg/dl)	Σ penderita Pre koreksi	Σ penderita Post koreksi
0	0	1
1	5	5
2	7	7
3	6	6
4	9	8
Total	27	27

Keterangan :

Pro 0 = derajat proteinuria 0 (<25 mg/dl)

Pro 1 = derajat proteinuria +1 (25-74 mg/dl)

Pro 2 = derajat proteinuria +2 (75-149 mg/dl)

Pro 3 = derajat proteinuria +3 (149-499 mg/dl)

Pro 4 = derajat proteinuria +4 (>500 mg/dl)

3.3 Perubahan Derajat Proteinuria Penderita dengan Terapi Valsartan

Pada perubahan derajat proteinuria pada penderita ginjal diabetic dengan antiproteinuria valsartan menunjukkan bahwa dari 27 penderita 29,6% mengalami penurunan, 59,26% tetap dan 11,11% mengalami peningkatan derajat proteinuria.

Tabel 3. Perubahan Derajat Proteinuria Terapi Valsartan

Perubahan derajat proteinuria dan jumlah penderita	Turun	Tetap	Naik
	8 penderita 29,63%	16 Penderita 59,26%	3 Penderita 11,11%
Total	27		

Berdasarkan analisis statistika dengan menggunakan Uji Paired *T-Test* menunjukkan bahwa pemberian terapi valsartan tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap perubahan kadar proteinuria pada penderita ginjal diabetic.

Tabel 4. Perubahan Derajat Protein Uria

Paired	Sig
Sebelum-Sesudah	0.285

3.4 Pengaruh Pemberian Valsartan Terhadap Derajat Proteinuria Berdasarkan Klasifikasi Stadium Penyakit Ginjal Diabetik

Perubahan derajat proteinuria bukan hanya dipengaruhi oleh jenis dan berdasarkan dosis, tapi juga dipengaruhi oleh stadium penyakit Ginjal Diabetik. Berdasarkan penelitian ini, stadium penderita berada pada stadium 3,4 dan 5. Hasil

penelitian berdasarkan klasifikasi stadium menunjukkan bahwa ARBs, terlihat pada stadium 3 terlihat terjadi perubahan distribusi derajat proteinuria relatif tidak berubah. Walaupun ada 1 penderita yang mengalami penurunan proteinuria sampai derajat proteinuria normal (0). Pada stadium 4 dan 5 terlihat distribusi derajat proteinuria penderita relatif tidak berubah. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin besar tingkat gangguan ginjal maka semakin sulit terjadi penurunan derajat proteinuria. Oleh karena itu perlu waktu yang cukup lama untuk menuju perbaikan.

Tabel 5. Perubahan Derajat Proteinuria

Sta ND	Derajat Proteinuria	Valsartan	Perubahan Derajat Proteinuria dan Jumlah Penderita		
			Tu	Te	Na
II	-		0	0	0
III	+1	+1(3)→0 (1) +1(1) +3(1)	4	6	2
	+2	+2(4)→+1(2) +2(1) +3(1)			
	+3	+3(1)→ +2(1)			
	+4	+4(4) →+4(4)			
	IV	+1	+1(1)→ +1(1)	2	7
V	+2	+2(3) →+1(1) +2(2)			
	+3	+3(4) →+2(1) +3(3)			
	+4	+4(1) →+4(1)			
	+1	+1(1) →+2(1)	2	3	1
V	+2	-			
	+3	+3(1) →+2(1)			
	+4	+4(4) →+3(1)			

+4(3)

Total 27

Penelitian ini dilakukan dalam waktu hanya 3 bulan dan menggunakan pasien rawat jalan, sehingga banyak kelemahan yang mempengaruhi hasil, seperti stres emosional, aktivitas berat dan diet yang tidak terkontrol walaupun aspek diet untuk penderita ini sudah dilakukan edukasi oleh ahli gizi. Untuk mengatasi kelemahan tersebut subyek penelitian diberikan edukasi dengan menggunakan brosur, leaflet dan konseling, namun tetap tidak tertutup kemungkinan terjadi ketidakpatuhan mengingat pasien mempunyai latar belakang sosial yang berbeda.

4. KESIMPULAN

Pemberian valsartan terhadap kadar proteinuria penderita penyakit Nefropati stadium 1-5 di Instalasi Rawat Jalan Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Sutomo Surabaya, hasil penelitian terdapat 27 penderita dengan terapi valsartan dapat disimpulkan bahwa Valsartan tidak terjadi perubahan distribusi derajat proteinuria, 29,6% mengalami penurunan, 59,26% tetap dan 11,11% mengalami peningkatan derajat proteinuria.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas bantuannya dalam menyelesaikan penelitian ini kepada yang pertama Allah SWT puji syukur saya panjatkan. Berikutnya kepada Dr. M.Thaha, PhD, SpPD-KGH, Dra. Budi Suprapti, Apt., dan pihak-pihak Instalasi Rawat Jalan Poli Ginjal Hipertensi Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

6. KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

ORIGINALITY REPORT

% **13**
SIMILARITY INDEX

% **13**
INTERNET SOURCES

% **0**
PUBLICATIONS

% **1**
STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repository.unair.ac.id Internet Source	%3
2	zakirohapt.blogspot.com Internet Source	%2
3	www.adityaananda.com Internet Source	%2
4	viyentira.blogspot.com Internet Source	%1
5	edoc.site Internet Source	%1
6	www.scribd.com Internet Source	%1
7	docobook.com Internet Source	%1
8	sizuka12345.blogspot.com Internet Source	%1
9	Submitted to iGroup Student Paper	%1

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 1%