

Pengaruh Obat Antihipertensi dengan Eliminasi melalui Ginjal yang Berbeda terhadap Fungsi Ginjal pada Penderita Hipertensi dengan Gangguan Fungsi Ginjal Ringan dan Sedang

Muhammad Yusuf Nasution

*Divisi Nefrologi/Hipertensi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara,
Rumah Sakit H Adam Malik, Medan*

ABSTRAK

Pemakaian obat anti hipertensi (OAH) Lisinopril (L) yang eliminasinya seluruhnya melalui ginjal pada penderita hipertensi dengan gagal ginjal ringan dan sedang diperkirakan akan memperburuk fungsi ginjal dibandingkan dengan OAH yang eliminasinya tidak seluruhnya melalui ginjal (Fosinopril=F).

Untuk itu dilakukan penelitian dengan membandingkan OAH kelompok 10 mg F dengan kelompok 10 mg L pada 20 penderita hipertensi dengan gagal ginjal ringan dan sedang. Didapatkan bahwa baik kelompok 10 mg F maupun 10 mg L tidak memburuk fungsi ginjalnya; Klirens Kreatinin (KK) dengan 10 mg F sebelum pemberian OAH ($53,86 \pm 28,52$) dan KK setelah pemberian obat ($53,82 \pm 28,92$) tidak berbeda bermakna ($p=0,49$). Demikian juga dengan 10 mg L, KK sebelum pemberian 10 mg L ($66,30 \pm 25,67$) dan KK ($63,88 \pm 39,01$) setelah pemberian obat tidak berbeda bermakna ($p=0,43$). Jika diperbandingkan antara kelompok 10 mg F dan 10 mg L ternyata tidak dijumpai perbedaan bermakna ($p=0,6$).

Kadar kreatinin sebelum pemberian obat ($3,06 \pm 0,62$) dan setelah pemberian obat 10 mg F ($2,75 \pm 0,79$) tidak berbeda bermakna ($p=0,17$). Demikian pula pada kelompok 10 mg L perubahan nilai kreatinin tidak berbeda bermakna ($p=0,11$). Perbandingan kelompok 10 mg F dengan 10 mg L berbeda bermakna ($p < 0,05$).

Rasio klirens asam urat dengan klirens kreatinin (KK) sebelum pemberian 10 mg F ($0,069 \pm 0,03$) dan setelah pemberian 10 mg F ($0,05 \pm 0,04$) tidak memburuk, dan rasio klirens asam urat dengan KK tidak berbeda bermakna ($p=0,12$). Juga di kelompok 10 mg L; tidak terjadi perburukan fungsi ginjal, dan rasio klirens asam urat dengan KK tidak berbeda bermakna ($p=0,48$). Perbandingan rasio klirens asam urat dengan KK kelompok 10 mg F dengan 10 mg L berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Pemberian OAH 10 mg L yang eliminasinya seluruhnya melalui ginjal tidak memperburuk fungsi ginjal pada penderita hipertensi gagal ginjal ringan dan sedang. Akan tetapi golongan F hasilnya lebih baik dibandingkan dengan golongan L.

PENDAHULUAN

Hipertensi selalu menyertai gagal ginjal/gangguan fungsi ginjal; diperkirakan $\pm 85\%$ penyakit gagal ginjal disertai hiper-

tensi^(1,2) yang akan lebih memburuk fungsi ginjal penderita bersangkutan sehingga morbiditas dan mortalitas akan meningkat; oleh karena itu diperlukan perhatian dan penanganan yang

khusus, terutama pemilihan obat antihipertensi (OAH). Seperti diketahui beberapa jenis OAH mempunyai jalur eliminasi yang berbeda seperti Lisinopril yang jalur eliminasinya tidak seluruhnya melalui ginjal tetapi melalui ginjal dan hati⁽³⁻⁷⁾.

Beberapa penelitian menunjukkan OAH yang seluruhnya dieliminasi melalui ginjal akan menumpuk pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal sehingga akan lebih memperberat fungsi ginjal, oleh karena itu diperlukan penyesuaian dosis⁽⁸⁾, sedangkan OAH yang tidak seluruhnya dieliminasi melalui ginjal dapat bersifat lebih renoprotektif. Namun demikian sampai saat ini belum ada penelitian yang khusus untuk ini. Sehubungan dengan hal tersebut, kami mencoba membuktikan apakah OAH yang seluruh jalur eliminasinya melalui ginjal (Lisinopril) dapat lebih memperburuk fungsi ginjal dibandingkan dengan OAH yang eliminasinya tidak seluruhnya melalui ginjal (Fosinopril). Penelitian ini dilakukan pada penderita hipertensi dengan gagal ginjal ringan dan sedang yang ditentukan melalui kadar serum kreatinin.

BAHAN DAN CARA

Setiap penderita yang akan menjalani penelitian ini diberi penjelasan tentang semua hal yang berkenaan dan diminta mengisi informed consent. Penderita dibagi 2 kelompok masing-masing yaitu:

Kelompok I : mendapat Fosinopril 10 mg per hari (Acenor-M[®], BMS).

Kelompok II : mendapat Lisinopril 10 mg per hari (Zestril[®], Zeneca).

Hipertensi adalah bila tekanan darah sistolik \geq 140 mm Hg dan/atau tekanan darah distolik \geq 90 mm Hg. Gangguan fungsi ginjal ringan dan sedang adalah bila serum kreatinin 2-4 mg/dl.

Umur penderita 18-65 tahun, laki-laki dan perempuan. Penderita yang sebelumnya telah mendapat OAH dihentikan pemberiannya dan diberi plasebo dalam bentuk kapsul selama 2 minggu. Semua obat yang dapat menaikkan tekanan darah dan mengganggu fungsi ginjal tidak boleh diberikan.

Penderita yang tidak masuk dalam penelitian ialah hipertensi sekunder, nefropati obstruktif, gangguan pembuluh darah otak, angina pectoris, payah jantung dan diabetes mellitus dan dikeluarkan dari penelitian bila mutlak memerlukan ACE-I seperti MCI dan lain-lain, bila terjadi perburukan fungsi ginjal dengan penurunan kreatinin $>$ 25% dari data dasar dan adanya efek samping yaitu batuk yang tidak dapat diatasi, angiodema, dll.

Obat diberikan malam hari jam 20.00 WIB; bila terjadi hipertensi krisis/berat dan pada keadaan lain yang dianggap perlu dapat diberikan OAH Ca antagonis atau golongan lainnya yang aman untuk fungsi ginjal. Penelitian ini dilakukan secara *Prospective Randomized Open Blind End Method*.

Pengukuran tekanan darah dilakukan memakai alat sphygmomanometer Nova-Standard terhadap semua penderita dalam posisi berbaring dan posisi berdiri. Sebelum diukur penderita istirahat 5 menit untuk pengukuran dalam posisi berbaring dan 1 menit untuk pengukuran dalam posisi berdiri. Pengukuran tekanan darah posisi berbaring dilakukan sampai 3 kali. Nilai rata-rata tekanan darah pada pengukuran kedua dan ketiga dipakai sebagai nilai tekanan darah dalam posisi berbaring, sedangkan untuk penderita dengan posisi berdiri cukup dengan

satu kali pengukuran. Tekanan darah diukur pada minggu -2, 1-, 0 dan seterusnya setiap minggu sampai akhir penelitian (6 minggu).

Pemeriksaan KK dilakukan dengan metode 4 jam. Penderita dipuaskan sejak malam sampai diperiksa pagi hari (\pm jam 08.00 pagi) selama \pm 10 jam. Pada pagi hari sebelum diperiksa penderita disuruh mengosongkan kandung kemih (buang air kecil) sampai benar-benar kosong, kemudian minum 250 ml air. Kandung kemih dikosongkan setiap 60 menit dan diberi minum 200 ml setiap 60 menit sampai 4 jam. Sampel darah dan urin diambil untuk diperiksa klirens kreatininnya.

Nilai ditentukan dengan rumus :

$$KK = \frac{\text{Kadar Kreatinin urin (a)} \times \text{Volume urin 4 jam/L (c)}}{\text{Kadar Kreatinin darah (b)} \times 240}$$

Pemeriksaan Kreatinin dilakukan dengan reaksi Jafre dengan memakai alat spectronic (MILTONROY).

Pemeriksaan fungsi tubulus proximal ginjal dilakukan dengan pemeriksaan reabsorpsi asam urat yaitu pemeriksaan ekskresi asam urat dengan Rasio klirens asam urat dengan KK, dengan cara sebagai berikut: Urin dikumpulkan selama 24 jam. Sampel urin dan darah diambil untuk diperiksa. Nilainya ditentukan dengan rumus:

$$KK = \frac{\text{Klirens asam urat}}{\text{Klirens kreatinin}}$$

Metode yang dipakai untuk pemeriksaan yaitu: Enzymatic Calorimetric dengan alat Vitalab Selectra. Juga dilakukan pemeriksaan laboratorium terhadap semua penderita yang diteliti berupa: darah rutin, urinalisa, ureum kreatinin, asam urat, elektrolit darah, lipid profile, kadar gula darah, Ca, P, Mg dengan memakai metode dan alat-alat yang standard.

Uji Statistik

Data yang diperoleh dipresentasikan sebagai nilai rata-rata \pm simpangan baku (Mean \pm SD) dan SEM dan dianalisis secara statistik dengan nilai uji t yang bukan berpasangan menggunakan perangkat lunak komputer Microstat. Nilai $p < 0,05$ dinyatakan sebagai perbedaan bermakna.

HASIL

Kreatinin serum rata-rata sebelum pemberian Lisinopril 10 mg ($3,22 \pm 0,75$) dan Fosinopril 10 mg ($3,06 \pm 0,62$) tidak berbeda bermakna ($p = 0,3$) (**Tabel 1**).

Kadar kreatinin serum setelah pemberian 10 mg Fosinopril makin menurun sesuai dengan masa pengamatan dan sebaliknya dengan 10 mg Lisinopril makin meningkat, perbedaan kadar kreatinin bermakna setelah 6 minggu ($p < 0,05$) (**Tabel 1** dan **Gambar 1**).

Klirens Kreatinin sebelum pemberian Fosinopril ($53,86 \pm 28,5$) dan Lisinopril ($66,30 \pm 25,67$) tidak berbeda ber-

makna ($p=0,16$) (Tabel 2).

Klirens Kreatinin setelah pemberian 10 mg Fosinopril tidak berubah sedangkan setelah pemberian 10 mg Lisinopril terjadi penurunan. Perbedaan Klirens Kreatinin tidak bermakna ($p=0,26$) antara setelah pemberian 10 mg Fosinopril dengan setelah pemberian 10 mg Lisinopril (Tabel 2 dan Gambar 2).

Rasio Klirens Asam Urat dengan Klirens Kreatinin sebelum pemberian 10 mg Fosinopril ($0,069\pm 0,03$) dan 10 mg Lisinopril ($0,15\pm 0,15$) tidak berbeda bermakna ($p=0,067$) (Tabel 3).

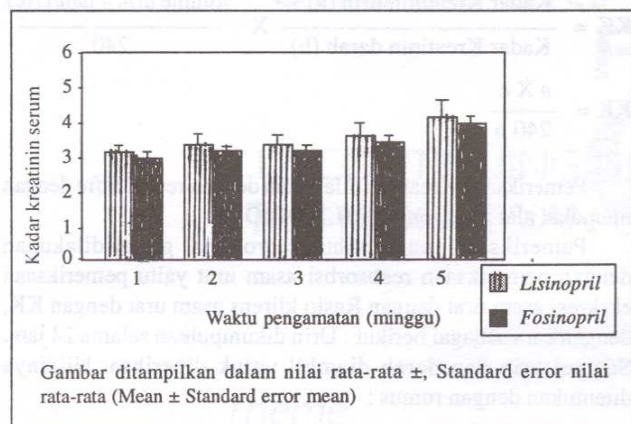
Rasio Klirens Asam Urat dengan Klirens Kreatinin setelah pemberian 10 mg Fosinopril tidak bertambah demikian juga pada pemberian 10 mg Lisinopril. Perbedaan Rasio Klirens Asam Urat dengan Klirens Kreatinin antara 10 mg Fosinopril dengan 10 mg Lisinopril bermakna ($p<0,05$) (Tabel 3 dan Gambar 3).

Tabel 1. Perbandingan kreatinin sebelum dan setelah pemberian 10 mg Lisinopril dan 10 mg Fosinopril.

	M0	M1	M2	M4	M6	p
Lisinopril	3,22±0,75	3,37±0,91	3,34±1,06	3,67±1,69	4,11±2,14	0,11
Fosinopril	3,06±0,62	3,22±0,39	3,10±0,51	2,94±0,60	2,75±0,79	0,17
p	0,3	0,31	0,26	0,11	0,037	

Keterangan:

M0 = Minggu ke nol, M1 = Minggu ke satu, M2 = Minggu ke dua, M4 = Minggu ke empat, M6 = Minggu ke enam



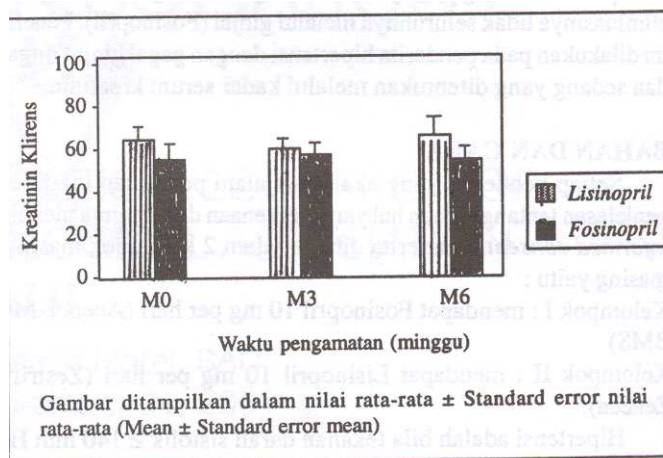
Gambar 1. Perbandingan kreatinin setelah pemberian 10 mg Lisinopril dan 10 mg Fosinopril.

Tabel 2. Perbandingan Klirens kreatinin setelah pemberian 10 mg Lisinopril dan 10 mg Fosinopril.

	M0	M3	M6	p
Lisinopril	66,30±25,67	61,98±33,77	63,88±39,01	0,43
Fosinopril	53,86±28,52	52,68±27,08	53,82±28,92	0,49
p	0,16		0,25	0,26

Keterangan :

M0 = Minggu ke nol, M3 = Minggu ke tiga, M6 = Minggu ke enam.



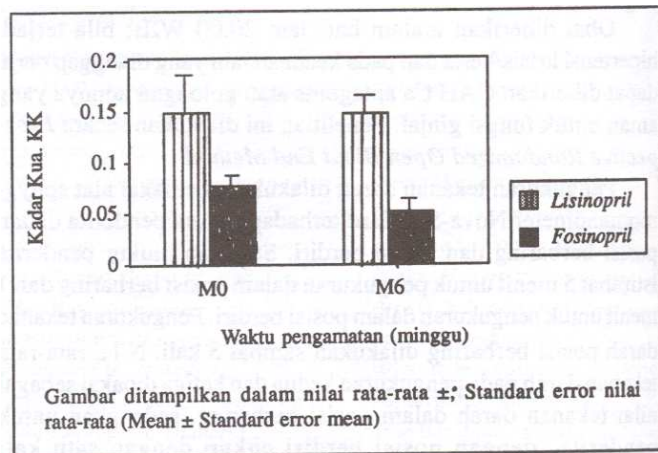
Gambar 2. Perbandingan Klirens Kreatinin setelah pemberian 10 mg Lisinopril dan 10 mg Fosinopril.

Tabel 3. Perbandingan Rasio Klirens asam urat dengan Klirens Kreatinin setelah pemberian 10 mg Lisinopril dan 10 mg Fosinopril.

	M0	M6	p
Lisinopril	0,15±0,15	0,15±0,16	0,48
Fosinopril	0,069±0,03	0,05±0,04	0,12
p	0,067	0,039	

Keterangan :

M0 = Minggu ke nol, M6 = Minggu ke enam.



Gambar 3. Perbandingan Rasio Klirens asam urat dan Klirens Kreatinin setelah pemberian 10 mg Lisinopril dan 10 mg Fosinopril.

DISKUSI

Dari hasil kreatinin serum sebagai salah satu dasar pengukuran fungsi ginjal, pada penderita hipertensi dengan gagal ginjal ringan dan sedang ternyata ada perbedaan bermakna antara pemberian 10 mg Fosinopril dengan 10 mg Lisinopril. 10 mg Fosinopril diperkirakan lebih baik untuk fungsi ginjal dibanding dengan 10 mg Lisinopril. Keadaan ini sesuai dengan

keterangan bahwa OAH yang tidak seluruhnya dieliminasi melalui ginjal yaitu Fosinopril⁽¹⁴⁾ lebih bersifat renoprotektif⁽⁹⁻¹³⁾.

Namun demikian pemberian 10 mg Lisinopril ternyata juga tidak memperberat fungsi ginjal (**Tabel 1**). Hal ini tidak sesuai dengan beberapa penelitian yang menyatakan bahwa OAH yang dieliminasi seluruhnya melalui ginjal akan menyebabkan penumpukan dan akhirnya akan lebih memperburuk fungsi ginjal^(2,13).

KK yang juga merupakan salah satu cara untuk mengukur fungsi ginjal menunjukkan hasil yang berbeda dengan kreatinin. Pada kelompok 10 mg Fosinopril, KK tidak berkurang bermakna (**Tabel 2**); berarti Fosinopril tidak memperburuk fungsi ginjal; sedangkan pada kelompok 10 mg Lisinopril, KK berkurang tetapi tidak bermakna (**Tabel 2**). KK setelah pemberian 10 mg tidak berbeda bermakna (**Tabel 2** dan **Gambar 2**). Keadaan ini tidak sesuai dengan keterangan bahwa OAH yang seluruhnya dieliminasi melalui ginjal seperti Lisinopril akan memperburuk fungsi ginjal. Keadaan ini mungkin karena KK sebelum pemberian 10 mg Lisinopril masih dalam batas aman untuk fungsi ginjal; penyesuaian dosis hanya diperlukan bila KK 30-60 ml/menit⁽⁶⁾.

Hasil pemeriksaan Rasio klirens asam urat dengan KK untuk mengetahui fungsi tubulus ginjal⁽¹⁵⁾ menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Fosinopril dengan kelompok Lisinopril. Namun pada masing-masing kelompok tidak dijumpai perbedaan bermakna antara sebelum dan setelah pemberian obat (**Tabel 3**); ini berarti tidak terjadi perburukan Rasio klirens asam urat dengan KK.

Dapat disimpulkan bahwa baik pemberian Fosinopril maupun Lisinopril mempunyai efek yang sama dan tidak memperburuk fungsi tubulus ginjal; hal ini tidak sesuai dengan apa yang dikemukakan sebelumnya bahwa OAH yang dieliminasi seluruhnya melalui ginjal akan lebih memperburuk fungsi ginjal. Ternyata Fosinopril cenderung memberikan hasil yang lebih baik.

Dari hasil yang diperoleh ternyata KK, Kreatinin, Rasio Klirens asam urat dengan KK menunjukkan hasil yang hampir sama. Baik kelompok Fosinopril maupun kelompok Lisinopril tidak mempunyai pengaruh memperburuk fungsi ginjal. Namun demikian Fosinopril yang jalan eliminasinya tidak seluruhnya melalui ginjal cenderung lebih baik dibanding dengan Lisinopril yang eliminasinya seluruhnya melalui ginjal.

KESIMPULAN

Pemberian OAH 10 mg Lisinopril yang eliminasi seluruhnya melalui ginjal tidak memperburuk fungsi ginjal pada penderita hipertensi dengan gagal ginjal ringan dan sedang. Fosinopril memberikan hasil yang lebih baik bila dibandingkan dengan Lisinopril terhadap fungsi ginjal.

KEPUSTAKAAN

1. Porter AG. Hypertension and Renal Disease, in Pharmacology and Management of Hypertension ed. Stein JH. Churchill Livingstone Inc 1994; 3-4.
2. Sica DA. Kinetics of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Renal Failure. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: 13-20.
3. De Forrest JM, Waldron TL, Harvey C, Scales B, Mitch S, Powell JR. Blood Pressure Lowering and Renal Hemodynamic Effects of Fosinopril in Conscious Animal Models. J Cardiovas Pharmacol 1990; 16: 139-46.
4. Gansvoort RT, Zeeuw DL, Shahiufar S, Reofield, De Young PE. Effects of Angiotensin II Antagonist Losartan in Hypertensive Patients with Renal Disease. J Hypertens 1994; 12: 17-41.
5. Guthrie R : Fosinopril : an overview. Am J Cardiovasc 1993; 71: 22-4.
6. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, Chamd et al. Pharmacokinetics of Fosinopril in Patients with Various Degrees of Renal Function. Clin Pharmacol Ther 1991; 457-67.
7. Jindal LS. Hypertension and Kidney Dysfunction. Silent Partners with Land Repercussions. Cardiovascular Update 6.
8. Sica DA, Cutler RE, Parner RJ, Gord F. Comparison of the Steady State Pharmacokinetics of Fosinopril, Lisinopril and Enalapril in Patients with Chronic Renal Insufficiency. Clin Pharmacokinet 1991; 20: 420-27.
9. Aurell M, Bengtsson C, Bjork S. Enalapril Versus Metoprolol in Primary Hypertension. Effect on Glomerular Filtration Rate. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2289-94.
10. Gehr TWB, Sica DA, Grasela DM, Duchin KL. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fosinopril in Hemodialysis Patients. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41: 165-69.
11. Lucchelli P, Zuccala A. Recent Data on Hypertension and Progressive Renal Disease. J Human Hypertens 1996; 10: 679-82.
12. Madhavan S, Stockmell D, Cohen H, Alderma MH. Renal hypertension. Lancet 1995; 345: 749-51.
13. Weber MA. Overview of Fosinopril; A Novel ACE Inhibitor. Drug Invest 1997; 3: 3-10.
14. Kaplan UM. Hypertension with Chronic Renal Disease. Clinical Hypertension. 7th ed. William and Wilkins. A Waverly Company. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aries, Hongkong, Munich, Sydney, Tokyo. 1998; 281-4.
15. Weller JMs, Hsu CH. Clinical Evaluation of Renal Function. In: Fundamentals of Nephrology eds Weller JM. Harper and Row Publisher Hagerstown, Maryland New York, San Fransisco, London 1979; 69-78.