

GINJAL HIPERTENSI

ISSN 0853-1137



THE INDONESIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND HYPERTENSION

Vol. 5, No. 4, Oktober-Desember 2005

DAFTAR ISI

Editorial

Stres Oksidatif Pada Penyakit Ginjal Kronik Dan Hipertensi
P. Siregar

Laporan Penelitian

Efek N-asetiisistein Terhadap Kadar Homosistein Pasien Hemodialisis Kronik : Uji Klinis Berpembanding
Zulkhair Ali, Idham Chalid, Ian Effendi

Acute Renal Failure in Dr. Sutomo Hospital
Chandra Irwanadi, Widodo, Pranawa, HM. Yogiartoro

Hubungan Pulse Pressure dengan Kadar Ekskresi Albuminuria pada Pasien Hipertensi Esensial
E.J Joseph

Posttransplant Diabetes Mellitus
Nunuk Mardiana, Kathy Nicholls

Albuminuria sebagai Petanda Disfungsi Endotel pada Hipertensi Esensial

Bimanesh Sutarjo, Jose Roesma, Daldiyono Harjodisastro, Tonny Ungerer, Djokowoerjo Sastradipradja, Bambang Kiranadi

Uji Validitas Skor Reversibilitas untuk Meramalkan Reversibilitas Fungsi Ginjal Pasca Nefrolitektomi

I Gde Raka Widiانا, Dewa Ayu Putri Masyeni & Ketut Suwitra

Leptin dan Hipertensi pada Obesitas
Emma Sy.Moeis

Korespondensi

Panduan Bagi Penulis



DITERBITKAN OLEH

PERHIMPUNAN NEFROLOGI INDONESIA (PERNEFRI)

INDONESIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY (InāSN)

Laporan Penelitian

EFEK N-ASETILSISTEIN TERHADAP KADAR HOMOSISTEIN PASIEN HEMODIALISIS KRONIK : UJI KLINIS BERPEMBANDING

Zulkhair Ali,

Sub bagian Ginjal Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RS. Dr. Mohammad Hoesin Palembang

ABSTRACT

Hyperhomocysteinemia is the one of independent cardiovascular risk factors on ESRD patients. Homocysteine level increase in ESRD patients due to excretion disturbance. Haemodialysis can decrease homocysteine level, but could not reach normal value. Several therapy have been done to decrease homocysteine level such Folic acid, Vitamin B12 and B6, but the result still unsatisfied. This study was done to evaluate the effect of N-acetylcysteine on homocysteine level in chronic hemodialysis patients.

The randomized control trial was performed in hemodialysis Unit, Department of Internal Medicine Mohammad Hoesin Hospital Palembang during May until December 2002. Homocysteine level was measured pre and post haemodialysis. The patient who had high homocysteine (>15 uMol/L) were included to this study. All patients received folic acid, Vitamin B12 and B6. Patients were divided in to two groups. The first group received NAC and placebo on the other group.

During the study, we evaluated 36 patients. Hyperhomocysteinemia was found in 33 patients (91.6%). Thirty two patients were included in this study and divided into two groups. Homocysteine level was not different between two groups (29.57±10.27 dan 28.23±9.24). The ages, body weight, ureum, creatinin and albumin level were also not significantly different.

After 12 weeks, homocysteine level was decrease 24.2% (17.95±5.24) in NAC group while in placebo group homocysteine level was decrease 16.9%. The difference are statistically significant ($p < 0.001$). Other laboratory parameters such as Hb, Ht, Albumin and ureum were not significantly different. Nausea and headache were found in one patient in NAC group.

In conclusion, NAC could decrease homocystein level significantly than placebo, but still could not reach normal level yet.

Key word : Homocysteine, chronic hemodialysis patients, cardiovascular

(hiperhomosisteinemia) sudah diketahui sebagai salah satu faktor risiko independen penyakit kardiovaskuler (PKV) baru yang potensial sejak dekade terakhir ini.¹ Insiden hiperhomosisteinemia ringan pada populasi umum kira-kira 5-7%, sedangkan pada pasien Gagal Ginjal Tahap Akhir (GGTA) lebih dari 85%.^{2,3} Kenaikan 1 uMol/L kadar homosistein total plasma akan meningkatkan risiko relatif (RR) sebesar 1% morbiditas dan mortalitas PKV pada GGTA.⁴ Tingkat kematian karena PKV pada pasien GGTA 20-40 kali lebih tinggi dari populasi umum dan pasien dengan Infark Miokard Akut (IMA) pada GGTA, 72% meninggal setelah kira-kira 2 tahun.⁵ Mallamaci F melaporkan, ada hubungan yang erat antara hiperhomosisteinemia dengan insiden dan kematian PKV pada pasien GGTA yang menjalani hemodialisis (HD).⁶

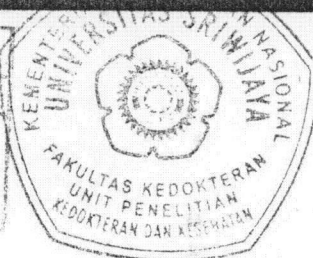
Hiperhomosisteinemia pada GGTA harus diturunkan sebagai upaya untuk mengurangi angka kesakitan dan angka kematian karena PVK.⁷⁻⁸ Tindakan HD,⁹⁻¹¹ pemberian asam folat dengan berbagai dosis¹²⁻¹⁵ dan dikombinasikan dengan vitamin B6 dan B12 dapat menurunkan kadar homosistein total plasma,¹⁶ tetapi masih diatas normal, sehingga timbul konsep bahwa hiperhomosisteinemia pada pasien yang menjalani hemodialisis kronis sebagian besar refrakter terhadap berbagai terapi yang sudah ada.¹⁷

N-asetilsistein (NAC), suatu agen mukolitik yang bekerja memutuskan rantai disulfida glikoprotein mukus, diduga dapat menurunkan kadar homosistein total plasma dengan lebih baik.¹⁸⁻¹⁹ Hultberg dkk, mendapatkan penurunan kadar homosistein total plasma kira-kira 20-50% pada manusia sehat,²⁰ Wicklund dkk, menemukan penurunan kadar homosistein total plasma sebesar 45% pada penderita hiperhomosisteinemia,²¹ Bostom dkk, menemukan penurunan kadar homosistein sebesar 16% pada penderita hemodialisis akut,²² Ventura dkk, memberikan NAC intravena juga dapat menurunkan kadar homosistein²³ dan Crawford J.F dkk, melakukan penelitian prospektif pada penderita GGTA yang menjalani dialisis, menemukan bahwa penambahan NAC selama 12 minggu dapat menurunkan kadar homosistein plasma sampai mencapai nilai normal dan kadar homosistein tetap bertahan dalam batas

PENDAHULUAN

Peningkatan kadar homosistein total plasma

No. REG. PUBLIKASI DOSEN	
UPRK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI	
TGL.	30 Mei 2013
No.	
REG.	04 12 06 01 05 01
	0321



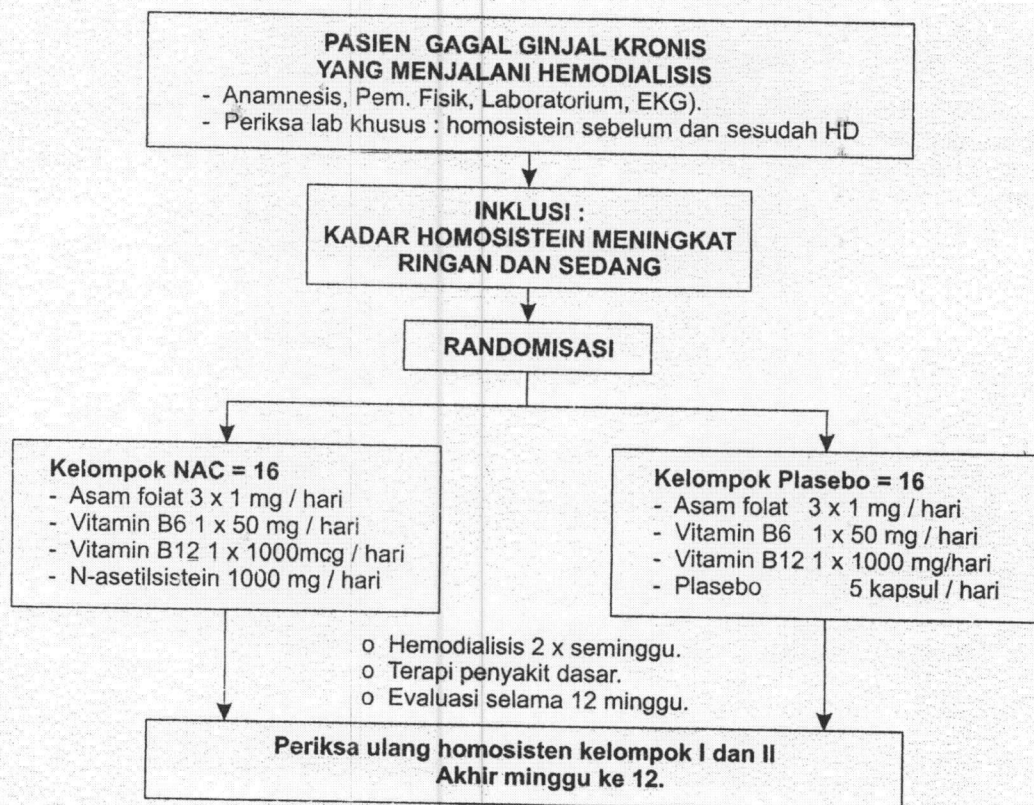
selama 25 minggu pengamatan dan kejadian trombosis berkurang lebih dari 50% setelah 6 bulan obat dihentikan.²⁴ Penelitian ini untuk mengetahui efek N-asetilsistein terhadap kadar homosistein total plasma pada penderita hemodialisis kronik.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan uji, klinis tersamar ganda berperbandingan dalam bentuk add-on. Penelitian dilakukan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI / RSUP Dr. M. Hoesin Palembang dari bulan Mei 2002 s/d Desember 2002. Populasi penelitian adalah pasien Gagal Ginjal Tahap Akhir (GGTA) yang menjalani hemodialisis di Bagian Penyakit Dalam RSUP DR. M. Hoesin Palembang. Kriteria penyertaan (inklusi) adalah semua penderita GGTA yang menjalani HD, minimal 3 bulan, dan pada pemeriksaan awal ditemukan kadar homosistein meningkat ringan dan sedang serta setuju mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria pengeluan (eksklusi) adalah penderita dengan penyakit penyerta yang berat (Infark Miokard Akut, Sepsis berat, syok septik, dekompensasi kordis berat, sirosis hepatis dekompensata, dan asites refrakter), mengalami

alergi terhadap N-asetilsistein, diketahui mengalami sakit saluran cerna (ulkus peptikus) yang aktif. Kriteria Drop Out (DO) adalah pasien tidak patuh makan obat, putus obat karena sebab lain, dan meninggal pada saat penelitian.

Pasien GGTA yang menjalani HD dilakukan anamnesis pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (Laboratorium, EKG). Pada pasien yang memenuhi kriteria dilakukan pemeriksaan homosistein sebelum dan sesudah HD. Semua pasien diberi asam folat 3 x 1 mg/hari, vitamin B6 50 mg/hari, vitamin B12 1000 mcg/hari, setelah itu sampel pasien di bagi secara acak dalam 2 bagian. Kelompok I mendapat N-asetilsistein 1000 mg/hari (kapsul), sedangkan kelompok II mendapat plasebo kapsul (sakarum laktis) dengan bentuk, warna, ukuran yang sama dengan N-asetilsistein. Kedua kelompok mendapat terapi hemodialisis 2 x kali seminggu dengan waktu 5 jam dan kecepatan 200cc / menit (Qb 200). Setelah 12 minggu dievaluasi kadar homosistein sebelum dan sesudah tindakan HD. Selama penelitian juga dicatat keluhan dan efek samping yang mungkin timbul. Semua data diolah dengan menggunakan SPSS 10,0 for windows.



Gambar : 1. Skema Penelitian

HASIL PENELITIAN

Telah dievaluasi 36 pasien yang menjalani hemodialisis kronik. Hiperhomosisteinemia ditemukan pada 33 pasien (91,6%). Tiga puluh dua pasien dimasukkan kedalam penelitian ini dan dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok NAC dan kelompok plasebo. Data dasar kedua

kelompok secara statistik tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$), kecuali jenis kelamin ($p = 0,03$) (tabel 1)

Setelah 12 minggu, terjadi penurunan bermakna kadar homosistein sebelum hemodialisis (predialis) baik pada kelompok NAC maupun kelompok plasebo ($p = 0,001$) (Tabel 2). Namun untuk kadar homosistein setelah hemodialisis (postdialis) penurunan

Tabel : 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	NAC		Plasebo		P
	N=16	%	N=16	%	
Jenis Kelamin :					
- laki-laki	5	31,35	11	68,75	0,034*
- Wanita	11	88,75	5	31,25	
Umur	45,94 ± 11,78		48,63 ± 10,74		0,505**
Pendidikan :					
- SD	1		2		0,626*
- SMP	2		0		
- SMU	6		8		
- Sarjana	7		6		
Pekerjaan :					
- Tidak bekerja	3		3		1,000**
- Pegawai negeri	13		13		
Berat badan	53,13 ± 11,30		51,41 ± 7,81		0,620**
Lama HD	29,13 ± 26,18		24,00 ± 17,18		0,518**
Kt / V	1,52 ± 0,38		1,36 ± 0,35		0,220**
Ureum	124,68 ± 43,32		119,63 ± 34,58		0,707**
Kreatinin	12,14 ± 3,60		11,87 ± 3,90		0,841**
Albumin	4,26 ± 0,26		4,32 ± 0,29		0,799**
Homosistein total	29,57 ± 10,27		28,23 ± 9,24		0,700**
Hiperhomosisteinemia					
- Ringan	9	56,25	10	62,5	0,719**
- Sedang	7	43,75	6	47,5	

(*) Uji x 2 dan (**) Uji t independent

Tabel : 2. Kadar homosistein total sebelum HD awal dan sesudah 12 minggu

Parameter	NAC (N = 15)			Plasebo (N = 14)		
	Sebelum	Sesudah 12 mg	P*	Sebelum	Sesudah 12 mg	P*
Homosistein	30,25 ± 10,25	22,91 ± 5,57	0,006	28,40 ± 9,25	23,59 ± 8,73	0,001

(*) Uji t berpasangan

Tabel : 3. Kadar homosistein sesudah HD awal dan sesudah HD 12 minggu

Parameter	NAC (N = 15)			Plasebo (N = 14)		
	Sebelum	Sesudah 12 mg	P*	Sebelum	Sesudah 12 mg	P*
Homosistein	22,78 ± 7,20	17,95 ± 5,24	0,004	19,83 ± 6,47	19,22 ± 8,52	0,750

(*) Uji t berpasangan

bermakna hanya terjadi pada kelompok NAC ($p=0,004$), sedangkan kelompok plasebo tidak terjadi penurunan bermakna ($p=0,75$)(tabel 3)

Keluhan mual dan sakit kepala ditemukan pada kelompok NAC (masing-masing 1 orang -6,7%), sedangkan kelompok plasebo tidak ditemukan keluhan.

DISKUSI

Penelitian ini mendapatkan penurunan kadar homosistein sebelum tindakan HD secara bermakna baik pada kelompok NAC maupun kelompok plasebo. Temuan ini berbeda dengan penelitian Friedman dkk, 25 yang mendapatkan penurunan kadar homosistein total plasma sebesar 10%, dan secara statistik tidak bermakna ($p=0,07$). Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan waktu penelitian yang lebih lama pada penelitian ini dibandingkan dengan penelitian Friedman dkk.

Temuan menarik terlihat pada penurunan kadar homosistein sesudah tindakan HD. Pada kelompok yang diberikan N-asetil sistein, terdapat penurunan bermakna sebesar 21,1% ($p<0,004$), sedangkan pada kelompok plasebo hanya terjadi penurunan 0,03% ($p=0,75$). Dari hasil ini tampak bahwa NAC bermanfaat meningkatkan efektifitas tindakan HD dalam menurunkan kadar homosistein.

Secara keseluruhan pada 29 penderita ditemukan penurunan kadar homosistein sesudah HD sebesar 26,2%. Hasil ini hampir sama dengan penelitian Aziza dkk, 26 yang mendapatkan pengaruh HD terhadap kadar homosistein sebesar 28%, Arnadottir dkk, 27 2814% dan Brunetti M dkk 33,4%. 28 Walaupun NAC dan plasebo sama-sama dapat menurunkan kadar homosistein total, namun kadar homosistein sesudah HD masih diatas angka normal ($> 15 \mu\text{Mol} / \text{L}$) pada 93,75% sampel. Hasil ini juga hampir sama dengan penelitian Aziza dkk, yang mendapatkan kadar homosistein sesudah HD lebih dari $15 \mu\text{Mol} / \text{L}$ sebanyak 80,18%.²⁶ Hal ini sesuai dengan penelitian Hening dkk, yang mengemukakan bahwa HD saja tidak cukup untuk menurunkan kadar homosistein abnormal ini.²⁹

Melalui penambahan NAC ternyata penurunan kadar homosistein total plasma lebih baik dibanding plasebo, tetapi secara statistik penurunan ini tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Untuk menilai peranan HD sebaiknya diukur kadar homosistein dalam cairan dialisat. Boston AG mendapatkan penurunan kadar homosistein sebesar 16% dengan memberikan N-asetilsistein 1200 mg predialisis pada penderita hemodialisis akut, tetapi tidak mendapatkan efektifitas NAC dalam memindahkan homosistein plasma melalui membran dializer.²²

hemodialisis akut, tetapi tidak mendapatkan efektifitas NAC dalam memindahkan homosistein plasma melalui membran dializer.²²

Efek samping pemberian NAC pada populasi umum adalah mual, muntah dan alergi. Penelitian ini mendapatkan kasus keluhan sakit kepala dan mual pada 1 kasus (6,27%) pada kelompok NAC. Friedman dkk menyimpulkan bahwa NAC relatif aman dan dapat ditoleransi dengan baik pada penderita HD.²⁵

KESIMPULAN

N-asetilsistein dapat menurunkan kadar homosistein total plasma penderita hemodialisis kronik secara bermakna, walaupun kadar normal homosistein total plasma belum tercapai. N-asetilsistein dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan dalam menurunkan kadar homosistein penderita hemodialisis kronik. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel yang lebih besar untuk menilai lebih jelas manfaat N-asetilsistein dalam menurunkan kadar homosistein pada penderita hemodialisis kronik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harjaj K.J. Potential New Cardiovascular Risk Factors : Left Ventricular Hypertrophy, Homocysteine, Lipoprotein (a), Triliserides, Oxydative Stree and Fibrinogen. *Ann Intern Med*, 1999; 131 : 376-86.
2. Welch GN and Loscallo AJ. Homocysteine and Atherothrombosis. *N Eng J. Med*, 1998; 1042-50
3. Gupta A and Robinson K. Hyperhomocysteinemia and End Stage Renal Disease. *J. Nephrol*, 1997; 10 : 77-84.
4. Mustopha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Kristopher L et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in End Stage Renal Diseas. *Circulation*, 1998; 97 : 138-41.
5. Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C. Cardiovascular Disease in end stage renal diseas. *Am J Kidney Dis*, 2001; 38 : 4 (Supl 1) : S 26-29.
6. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, and Francesco A et al. Hyperhomocysteinemia Predicts cardiovascular outcome In haemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002; 61 : 609-14.
7. Loscallo J. The Oxidant Stress of Hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest*, 1996; 98 : 5-7.
8. McDowell IFW and Lang D. Homocysteine and Endothelial Dysfunction : A Link With cardiovascular Disease. *J Nutr*, 2000 : xx ; S369-S372.

9. Jakubowski H. Homosteine Thiolactone : Metabolic origin and protein homocysteinylation in Humans. *J Nutr* 2000 ; xx : S377-81.
10. Ling Q and Hajjar KA. Inhibitoin of Endothelial Cell Thromboresistance by homocysteine. *J Nutr* 2000 ; xx : S373-376
11. Jakubowski H. Protein homosisteinylation : possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine leivel. *Faseb J*, 1999 ; 13 : 2277-83.
12. Jakubowski H, Zhang L, Bardeguet A and Aviv A. Homocysteine thiolactone and protein homosisteinylation in human endothelial cells. *Circ Res*, 2000 ; 87 : 45-51.
13. Medine M.A. Uradiales J.L, Maria I and Sanchez A. Roles of Homocysteine in cell metabolism. *Eur J Biochem*, xxx ; 268 : 3871-83.
14. Selhub J. Homocystein Metabolism. *Annu Rev Nurt*, 1999 ; 19 : 217-46.
15. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS and Rosenberg IH. Kidney and Homocysteine Metabolism . *J. Am. Soc Nephrol*, 2001 ; 12 : 1281-89.
16. Walter H Hari. Uremic toxins : New aspects . *J Nephrol*, 2000 ; 13 (suppl 3) : S83-88.
17. Barret BJ, Culleton B. Reducing the Burden of Cardiovascular Disease in Patients on Dilaysis. *Dialysis & Transplantation*, 2002 ; 31 : 155-63.
18. Shemin D, Bostom AG, and Selhub J. Treatmen of Hyperhomocysteinemia in End Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis*, 2001 ; 38(4) : S91-4.
19. Plassmann GS, Fordinger M, Buchmayer H, Papagiannopoulos, Wojcik et al. Effect Of High Dose Folic Acid Therapy on Hyperhomocysteinemia in Haemodialysis Patient : Result of the Vienna Multicenter Study. *J,Am.Soc*, 2000 ; 11 : 1106-16.
20. Hulberg B. Anderson A, Masson P Larson and Tunek A. Plasma Homocysteine and thiol compound fractions after oral administration of N-Acetyllycysteine. *Scan J Clin Lab Invest*, 1994 ; 54 : 417-22.
21. Wiklund O, Fages G, Anderson A, Luncdstam U Masson P et al. N-Acetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoproteine. (a) levels. *Atherosclerosis*, 1996 ; 119 : 99-106.
22. Bostom AG, Shemin D, Yobum D, Fisher DH, Madeau MR et al. Lack Of Effect of Oral N-Acetylcysteine on the acute dialysis related lowering of total plasma homocysteine in haemodialysis patients. *Atherosclerosis (Ireland)*, 1996 ; 120 : 241-44 (ABSTRACT)
23. Ventura P. Panini R, Pasini MC, Scarpetta G and Salviotli G. N-Acetylcysteine Reduce Homocysteine Plsma Levels After Single Intravenous Administartion by Increasing Thiols Urinary Excretion. *Pharmacol Res*, 1999 ; 40 (4) : 345-50. (ABSTRACT).
24. Crawford J.F, Rosenthal AF, Spears C and Tabari H. Normalization Of Homocysteine In Dialysis Patients by directed repletion, with apprent reduction of acces thrombosis. *Dialysis & Transplantation* 2001 : 30 : 512-20.
25. Friedman AN, Bostom AG, Laliberty P, Selhub J, and Shemin D. The Effect of N acetylcysteine on plasma total homocysteine levels in haemodialysis patients : Randomized Control Study. *Am J Kidney Dis* 2003 : 41 : 442-6.
26. Aziza L, Parlindungan S, Wiguno P, Lydia A dan Rahardjo P. Pengaruh Haemodialysis, pemberian asam folat dan vitamin B6 dan vitamin B12 terhadap hiperhomosistenemia pada pasien Gagal Ginjal Kronik dengan hemodiallisis kronik Ginjal Hipertensi 2002 : 3 (3) : 107-11
27. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J and Hultberg B. Influence of haemodialysis on Plasma Total Homocysteine Concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999 : 14 : 142-6.
28. Brunetti M, Terracina L, Timio M, Saronio, Capodisaca E. Plasma sulfate concentration and hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *J. Nephrol* 2001 : 14 : 1-5.
29. Hening BF, Riezler R, Tepel M et. al. Evidence of Altered Homocysteine Metaboiism in Chronic Renal Failure. *Nephrol* 1999 : 83 : 314-22