

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) didefinisikan sebagai adanya kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal yang berlangsung selama minimal 3 bulan. Pada PGK, fungsi sejumlah besar nefron menghilang secara progresif dan ireversibel, yang akhirnya dapat mengarah kepada *End-Stage Renal Disease* (ESRD) (Hall and Hall, 2021a). Fungsi ginjal yang rusak ditunjukkan dengan penurunan *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) kurang dari 60 mL/menit/1,73m² (0,58 mL/s/m²) (Schonder, 2019).

Prevalensi PGK di dunia terus meningkat setiap tahun. Global Burden of Disease Study menyatakan bahwa prevalensi PGK di dunia meningkat sebanyak 29,3% dari tahun 1990 hingga 2017. Pada tahun 2017, prevalensi PGK mencapai 9,1% atau sebanyak 697,5 juta kasus di dunia (Carney, 2020). Di Indonesia, data Riskesdas 2018 menyatakan prevalensi PGK menurut provinsi pada penduduk berusia ≥ 15 adalah 0,38% dengan total penduduk sebanyak 713.783 orang. Kasus PGK di Provinsi Jawa Timur juga masih terbilang tinggi dengan prevalensinya mencapai 0,29% dengan jumlah penduduk 113.045 orang (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Kerusakan ginjal dapat disebabkan oleh berbagai macam kasus primer, seperti diabetes, hipertensi, penyakit ginjal polistikistik, efek samping obat, dan sebagainya. Adanya paparan dari faktor risiko kerusakan ginjal menyebabkan hilangnya sejumlah nefron fungsional, yang menyebabkan penurunan tekanan perfusi dan GFR. Nefron yang masih berfungsi berusaha mengkompensasi fungsi nefron secara keseluruhan dengan meningkatkan filtrasi glomerulus dan fungsi tubular, baik reabsorpsi maupun sekresi. Hal ini menyebabkan meningkatnya tekanan di dalam kapiler glomerulus dan akhirnya menyebabkan semakin banyak hilangnya jumlah nefron fungsional (Schonder, 2019; Hudson, Wazny and Komenda, 2020).

Hilangnya sejumlah besar nefron fungsional akan menyebabkan ekskresi produk buangan oleh ginjal terganggu dan menyebabkan ketidakseimbangan seperti ketidakseimbangan elektrolit dan produk sisa metabolisme seperti urea dan kreatinin. Produk sisa metabolisme ini terakumulasi dalam darah dengan jumlah hampir sebanding dengan hilangnya jumlah nefron, karena zat seperti kreatinin dan urea ekskresinya sangat bergantung pada filtrasi glomerulus. Kreatinin tidak direabsorpsi sama sekali, sehingga

laju ekskresinya kurang lebih sama dengan laju filtrasinya. Oleh karena itu, jika GFR menurun, laju ekskresi kreatinin juga menurun sementara, menyebabkan akumulasi kreatinin dalam cairan tubuh dan meningkatkan konsentrasinya dalam plasma sampai laju ekskresi kreatinin kembali normal (Hall and Hall, 2021a).

Menurut JNC 8, penatalaksanaan hipertensi pada pasien PGK pada semua usia pilihan terapinya adalah dengan *Angiotensin Converting Enzyme inhibitors* (ACEi) atau *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB), secara monoterapi atau kombinasi dengan kelas lainnya. Terapi ARB antara lain eprosartan 400-800mg, candesartan 4-32mg, losartan 50-100mg, valsartan 40-320mg, dan irbesartan 75-300mg. Target tekanan darah untuk pasien hipertensi dengan PGK adalah <140/90. (James *et al.*, 2014).

Mekanisme kerja ACEi dan ARB berbeda. ACEi menghambat enzim *peptidyl dipeptidase* yang menghidrolisis Angiotensin I menjadi Angiotensin II, sehingga tidak ada efek dari Angiotensin II lebih lanjut melalui reseptor Angiotensin tipe 1 (AT₁) seperti vasokonstriksi, pertumbuhan sel, retensi natrium dan air, dan aktivasi simpatis dan tidak ada efek dari Angiotensin II melalui reseptor AT₂. Kelemahan dari ACEi adalah adanya jalur non-ACE yang memproduksi Angiotensin II berkelanjutan, terlepas dari adanya hambatan terhadap ACE. Sedangkan, ARB bekerja menurunkan tekanan arterioler eferen dengan cara blokade reseptor AT₁. ARB tidak memberi efek pada metabolisme bradikinin, sehingga memberikan blokade efek angiotensin yang lebih spesifik daripada ACEi dan oleh sebab itu juga ARB tidak menyebabkan batuk. ARB juga dapat menghambat aksi angiotensin secara menyeluruh dibanding ACEi karena terdapat enzim selain ACE yang mampu menghasilkan Angiotensin II (Benowitz, 2018; Messerli *et al.*, 2018).

ACEi dan ARB direkomendasikan pada pasien PGK karena dapat memberi keuntungan dalam mempertahankan fungsi ginjal atau bersifat renoprotektor. Pada kondisi penurunan eGFR, ATII menyebabkan vasokonstriksi terutama pada arterioler eferen sebagai aksi kompensasi, yang mengakibatkan meningkatnya tekanan kapiler glomerulus dan akhirnya eGFR meningkat. Oleh karena itu, ACEi dan ARB direkomendasikan karena dapat mencegah peningkatan kronis tekanan glomerulus yang dimediasi oleh ATII (Mason and Assimon, 2013). Penggunaan obat seperti ACEi dan ARB ini merupakan metode yang paling efektif untuk memperlambat progresivitas hilangnya fungsi ginjal dengan menurunkan tekanan arteri dan tekanan hidrostatik glomerulus (Hall and Hall, 2021a).

Berdasarkan hasil penelitian dari Suehiro *et al.*, (2021) yang bertujuan untuk membandingkan efek antiproteinuri dari azilsartan dan candesartan yang merupakan obat golongan ARB pada pasien PGK, hasilnya menyatakan bahwa azilsartan 20 mg memiliki efek antiproteinuri yang poten dibandingkan dengan candesartan 8 mg. Selain itu, azilsartan juga dapat memberikan efek renoprotektif pada pasien PGK di samping efek antihipertensinya. Penelitian ini merupakan penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan metode perlakuan pada 111 pasien dengan azilsartan 20 mg sehari sekali selama 2 bulan sebagai perlakuan awal. Kemudian, pasien dirandomisasi menjadi 2 kelompok dan menerima antara azilsartan 20 mg atau candesartan 8 mg selama 3 bulan. Parameter utama nya adalah perubahan persentase rasio protein urin dengan kreatinin (UPCR). Sembilan puluh lima pasien menyelesaikan perlakuan, dengan rata-rata umur pasien 64,3 tahun, eGFR 41,5 mL/min/1,73m², dan UPCR 1,8 g/gCr. Rata-rata perubahan persentase UPCR -3,8% pada kelompok azilsartan dan 30,8% pada kelompok candesartan pada titik akhir 1 dan 6,1% pada kelompok azilsartan dan 25,8% pada kelompok candesartan pada titik akhir 2 (Suehiro *et al.*, 2021).

Penelitian oleh Currie *et al.*, (2017) yang bertujuan untuk meneliti efek valsartan terhadap *outcome* ginjal pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa (*Impaired Glucose Tolerance/IGT*) memberikan hasil bahwa valsartan mengurangi kejadian mikroalbuminuria pada pasien IGT dibandingkan dengan plasebo tanpa meningkatkan kejadian hiperkalemia atau disfungsi renal. Penelitian ini merupakan RCT *double-blind randomized trial* dengan metode 9306 pasien dengan IGT diberi valsartan atau plasebo. Valsartan diberikan dengan dosis awal 80 mg setiap hari ditingkatkan menjadi 160 mg. Parameter *outcome* ginjal yang ditetapkan seperti waktu pertama kejadian ESRD, waktu pertama kejadian eGFR 30 mL/menit/1,73m², waktu rawat inap gagal ginjal pertama, waktu pertama efek samping disfungsi ginjal, progresi dari normoalbuminuria menjadi mikroalbuminuria, mikroalbuminuria menjadi makroalbuminuria, dan normoalbuminuria menjadi makroalbuminuria. Lebih sedikit pasien yang menggunakan valsartan (5,8%) dibandingkan dengan plasebo (8,4%) mengalami progresi ke mikroalbuminuria (Currie *et al.*, 2017).

Pada penelitian lain oleh Bilous, *et al.* (2009) yang bertujuan untuk menentukan bilamana ARB candesartan mempengaruhi kejadian mikroalbuminuria atau tingkat perubahan albuminuria dibandingkan plasebo pada pasien diabetes tipe 1 dan 2, didapatkan hasil bahwa candesartan 32 mg setiap hari selama 4,7 tahun tidak mencegah mikroalbuminuria terutama pada pasien normotensif dengan diabetes tipe 1 atau 2.

Penelitian ini merupakan penelitian RCT *Three Randomized Trials* dengan metode 3326 dan 1905 pasien tipe 1 dan tipe 2 diabetes diberi perlakuan candesartan 16 mg setiap hari ditingkatkan menjadi 32 mg setiap hari, dibandingkan dengan plasebo. Sebanyak 793 pasien putus terapi dan 63 pasien hilang untuk ditindaklanjuti. Parameter yang diukur adalah tingkat eksresi albuminuria. Hasil individual dan gabungan dari 3 percobaan menunjukkan bahwa candesartan memiliki sedikit efek pada risiko mikroalbuminuria, secara statistik tidak berbeda dengan plasebo (Bilous *et al.*, 2009).

Berdasarkan penjelasan latar belakang di atas, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai studi penggunaan obat *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) pada pasien penyakit ginjal kronik untuk menunjang pengobatan yang rasional dan optimal di RS Bhayangkara Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan dan pencapaian perbaikan terapi obat golongan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK) rawat inap dan rawat jalan di RS Bhayangkara Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pola penggunaan yang meliputi jenis, dosis, rute pemberian, dan frekuensi obat ARB pasien PGK rawat inap dan rawat jalan, serta mengetahui pencapaian perbaikan terapi dari penggunaan ARB dari parameter tekanan darah, serum kreatinin (SCr), *Blood Urea Nitrogen* (BUN), dan proteinuria pasien PGK rawat jalan yang tidak menjalani hemodialisis di RS Bhayangkara Surabaya.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi RS Bhayangkara Surabaya

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi secara lengkap terkait penggunaan obat golongan ARB pada pasien PGK sehingga dapat memberikan masukan pada RS Bhayangkara Surabaya.

1.4.2 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi bagi perkembangan ilmu pengetahuan mengenai penggunaan obat golongan ARB pada pasien PGK sehingga dapat memberikan data tambahan bagi penelitian selanjutnya.