

Pengaruh pemberian N-asetilsistein intravena terhadap klirens homosistein pada penderita hemodialisis reguler dengan penggunaan dializer low flux

Afiatin, Rully MA Roesli, A. Hadi Martakusumah, Enday Sukandar

Sub bagian Ginjal Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Padjadjaran –RS. Hasan Sadikin Bandung

ABSTRAK

Selama periode 20 tahun terakhir perkembangan teknik dialisis maju pesat sebagai upaya untuk meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi angka kematian tetapi penyakit kardiovaskular masih tetap merupakan penyebab kematian utama, dengan angka 40 -50 %. Penelitian epidemiologi klinik pada pasien dialisis mengungkapkan faktor risiko non tradisional mempunyai peranan penting dalam patofisiologi penyakit kardiovaskuler. Homosistein merupakan salah satu faktor risiko non tradisional yang mendapat perhatian sebagai penyebab disfungsi endotel. Hasil uji klinik tentang faktor risiko non tradisional yang melibatkan banyak pasien disertai dengan meta analisis merupakan salah satu bukti yang terkait sesuai dengan pernyataan ilmiah dari *American Heart Association*. Pada saat ini pemberian asam folat dan vitamin B6 serta B12 dipakai sebagai standar terapi hiperhomosisteinemia walau pun tidak menurunkan kadar homosistein sampai normal. Akhir-akhir ini mulai dikembangkan N-asetilsistein sebagai antioksidan untuk intervensi pencegahan mau pun terapi penyakit kardiovaskuler pada pasien dialisis. Homosistein termasuk salah satu *partial dialyzable substance* terbukti dari hasil penelitian di negara maju yang menggunakan dializer baru dengan kualitas tinggi (*high flux*). Maksud dan tujuan uji klinis ini untuk menentukan efektivitas N-asetilsistein pada pasien hemodialisis reguler dengan menggunakan dializer *low flux*.

Penelitian ini dirancang sebagai uji klinis dengan disain *time series* dan populasi adalah pasien hemodialisis reguler di renal unit Rumah Sakit Hasan Sadikin yang berjumlah 108 orang. Jumlah sampel yang memenuhi syarat statistik sebanyak 20 orang, dengan α 0,05 dan power 80 %. Sampel diambil secara acak sederhana. Klirens homosistein dinilai secara tidak langsung dengan penurunan absolut dan proporsi kadar homosistein post terhadap pre hemodialisis. Kadar homosistein diukur pada pre dan post hemodialisis setiap tindakan hemodialisis dengan menggunakan metoda *fluorescence polarization immunoassay (FPIA)*. Setiap subyek mengalami dua kali pengukuran, tindakan pertama hemodialisis dilakukan secara standar dengan dializer baru jenis *cellulosa diacetat high performance*, kemudian selang 2 minggu dilakukan hemodialisis dengan penggunaan dializer baru ditambah dengan pemberian N-asetilsistein intravena sebanyak 5 gram yang dilarutkan dalam Dextrose 5 % 500 ml selama 4 jam sesuai waktu hemodialisis. Hasil dianalisis dengan piranti lunak SAS (*Statistical Analysis System*) versi 12.0. Analisis dengan metoda Kolmogorov Smirnov untuk distribusi data serta student t test untuk menilai variabel.

Dua puluh subyek mengikuti penelitian ini sampai selesai. Berdasarkan uji statistik didapatkan perbedaan yang bermakna dari kedua parameter klirens antara hemodialisis standar dengan hemodialisis dengan penambahan N-asetilsistein intravena ($p = 0,000$). Tidak didapatkan efek samping pemberian N-asetilsistein intravena pada penelitian ini.

Simpulan : pemberian Nasetilsistein intravena saat tindakan hemodialisis dapat

meningkatkan klirens homosistein sama baiknya pada penggunaan dializer *low flux* baru mau pun pakai ulang.

Kata kunci : hemodialisis, homosistein, N-asetilsistein, dializer

The effect of intravenous N-acetylcysteine for homocysteine clearance on hemodialysis patients using low flux dialyzer

Afiatin, Rully MA Roesli, A. Hadi Martakusumah, Enday Sukandar

***Department Nephrology – Internal Medicine Medical Faculty Padjadjaran University
Hasan Sadikin Hospital Bandung***

ABSTRACT

In the last two decades we have seen much improvement in dialysis techniques in order to decrease mortality in dialysis patients. However cardiovascular disease is still the leading cause of death in this population (40-50 %). This is due to non traditional risk factor. Clinical epidemiology trials demonstrate that non traditional risk factor has important role on pathophysiology of cardiovascular disease. One of them is homocysteine which is known as endothel dysfunction cause. Clinical trials about non traditional risk factor which has a lot of subject and follow by metaanalysis should be undertaken to meet scientific statement of American Heart Association. According to previous trial treatment with folic acid and vitamin B6 and B12 as standard therapy for hyperhomocysteinemia although this treatment has never been reported to reach normal level. Based on trials in developed countries homocysteine is known as partially dialyzable substance. Most of dialysis in these countries uses high flux dialyzer. In the last decade N-acetylcysteine an antioxidant, is used to prevent cardiovascular disease in dialysis patients by reducing homocysteine. There is limited data on effectivity of N-acetylcysteine on chronic dialysis patients using low flux and reused dialyzer. This study is conducted to determine the efficacy of intravenous Nacetylcysteine during hemodialysis procedure which use both new and reuse low flux dialyzer.

This study comprised 108 chronic hemodialysis patients attending Renal Unit Hasan Sadikin Hospital. The study design was clinical trial with time series. Number of sample which meet statistically level of significant (α : 0.05 and β : 0.80) is 20. The method of sampling is simple randomized. Twenty subjects were performing three times hemodialysis. The clearance of homocysteine was calculated indirectly by its serum concentration before and after hemodialysis. Fluorescence polarization immunoassay (FPIA) technique was used to measured homocysteine concentration. Clearance of homocysteine was measured on which hemodialysis using new dialyzer, secondly new dialyzer with Nacetylcysteine treatment and hirdly reused dialyzer with N acetylcysteine treatment. Intravenous N-acetylcysteine which was diluted in 5 % Dextrose solution with slow continuous administration in 4 hours during the hemodialysis procedure. Hemodialysis was performed using cellulosa diacetat high performance dialyzer. The results were statistically analyzed by SPSS version 12.0 with Kolmogorov Smirnov method for data distribution and analysis of variance for the effect.

Twenty subjects were completed the study. . A significant decrease of absolute and proportion of homocysteine level were found in the N- acetylcysteine treatment when compared to control. ($p=0.000$) No significant difference of homocysteine clearance in reused dialyzer when compared to new dialyzer with N-acetylcysteine treatment ($p=0.535$ and $p=0.999$). No side effect was reported

Intravenous N-acetylcysteine treatment in hemodialysis procedure can increase homocysteine clearance using either new or reused dialyzer.

Keywords: hemodialysis, homocysteine, N-acetylcysteine, dialyzer

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Selama periode 20 tahun terakhir perkembangan teknik dialisis maju pesat sebagai upaya untuk meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi angka kematian tetapi penyakit kardiovaskular masih tetap merupakan penyebab kematian utama, diduga sekitar 40 -50 %, dari semua penyebab kematian pasien dialisis.^{1,2} Angka kematian tersebut diperkirakan 30 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum, dan bila dikoreksi dengan umur angkanya masih 10-20 kali lebih tinggi.¹ Di RSHS periode 2000 – 2004 tercatat 356 pasien dialisis baru dan 21 orang sudah didiagnosis penyakit jantung koroner dan 175 orang dengan hipertrofi ventrikel kiri.³

Penyakit kardiovaskuler selalu dihubungkan banyak faktor risiko. Faktor risiko tradisional tidak dapat menerangkan semua risiko pada kejadian kardiovaskuler pada populasi umum, maupun populasi Penyakit Ginjal Kronis (PGK) dengan dialisis. Faktor risiko tambahan yang non tradisional perlu dipertimbangkan keberadaannya.⁴ American Heart Association (AHA) pada tahun 2003 mengeluarkan pernyataan ilmiah bahwa suatu faktor risiko non tradisional untuk penyakit kardiovaskuler pada pasien kelainan ginjal seharusnya sesuai dengan : (1) Adanya *biological plausibility* bagaimana faktor tersebut dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (PKV). (2) adanya bukti bahwa meningkatnya faktor risiko tersebut sesuai dengan keparahan penyakit ginjal (3) Adanya studi observasional yang menunjukkan bukti adanya hubungan antara faktor risiko tersebut dengan PKV pada PGK (4) Adanya data dari uji klinis kontrol dan plasebo yang membuktikan bahwa terapi terhadap faktor tersebut dapat menurunkan kejadian PKV.⁵ Faktor risiko non tradisional untuk PKV pada populasi PGK adalah : albuminuria, homosistein, lipoprotein (a) dan apolipoprotein (a) isoformik, lipoprotein remnant, anemia, metabolisme calcium/fosfat yang abnormal, peningkatan cairan ekstraseluler, gangguan keseimbangan elektrolit, stress oksidatif, inflamasi (CRP), malnutrisi, faktor trombogenik gangguan tidur dan gangguan keseimbangan

nitritoksida/endothelin.^{4,6} Faktor risiko tersebut dikenal juga sebagai faktor risiko yang berhubungan dengan uremia dan dialisis.⁶

Studi observasional klinis terakhir mengungkapkan stres oksidatif mempunyai peranan penting pada berbagai kelainan pada pasien penyakit ginjal kronis dan ada yang dikenal sebagai biomarker dari stress oksidatif uremik yaitu produk lipid peroksidasi, aldehid reaktif, dan tiol teroksidasi, ada pun faktor yang memicu stres oksidatif tersebut adalah : angiotensin II, sitokin proinflamasi, homosistein, gangguan metabolisme kalsium fosfor, anemia, *asymmetrical dimethyl arginine (ADMA)*, interaksi darah dengan dializer, reaksi terhadap kateter dan *AV graft*, beban zat besi, infeksi kronis, gangguan dasar imunologi dan metabolisme (diabetes).⁷

Salah satu faktor risiko yang banyak diteliti akhir-akhir ini dan dianjurkan untuk diteliti oleh NKF-KDOQI adalah peningkatan homosistein atau hiperhomosisteinemia, banyak studi yang menunjukkan bahwa homosistein merupakan salah satu faktor risiko non tradisional tersebut.^{4,8} Hiperhomosisteinemia menyebabkan disfungsi endotel dan jejas yang diikuti dengan aktivasi platelet dan formasi trombus sehingga suatu jejas aterosklerotik baik langsung maupun melalui mekanisme stress oksidatif pada pembuluh darah yang mengakibatkan terjadinya trombosis dan aterosklerosis. Konsep *homocysteine mediated endothelial dysfunction* telah dikonfirmasi oleh penelitian-penelitian pada grup dewasa sehat dengan kadar homosistein yang tinggi.⁴

Penelitian hiperhomosisteinemia sudah banyak dilakukan pada populasi umum, dikatakan bahwa peningkatan setiap 5 μmol homosistein berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler sampai $> 50\%$.⁴ Penurunan faal ginjal merupakan salah satu penyebab yang didapat, kondisi terberat yaitu gagal ginjal terminal (GGK) yang sedang menjalani dialisis reguler.⁸⁻¹⁰

Beberapa penelitian menunjukkan hiperhomosisteinemia didapatkan sebanyak 85-100%.¹⁰ pada penderita dengan dialisis reguler, peningkatan homosistein berkisar 20,4 -68 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹, data lain peningkatan tiga kali antara 20 -80 μmol ¹². Pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Hasan Sikin didapatkan kesimpulan bahwa

hiperhomosisteinemia didapatkan pada 92,5 % penderita PGK non diabetik yang menjalani hemodialisis rutin dengan median kadar homosistein 26,4 $\mu\text{mol/liter}$.¹³

Peranan homosistein dalam menyebabkan kejadian kardiovaskular pada populasi dialisis belum dapat diterangkan dengan jelas sehubungan adanya faktor-faktor lain yang juga berhubungan dengan kejadian aterosklerosis. Beberapa studi yang menunjukkan bahwa tidak ada efek penurunan kadar homosistein pada disfungsi endotel ataupun kejadian kardiovaskular pada pasien PGK.⁸ Hal ini dimungkinkan karena adanya faktor risiko lain pada pasien PGK seperti perbedaan tipe dialisis, lamanya dialisis, fungsi ginjal sisa, ras, genre, genetik dan prevalensi faktor komorbid lain seperti hipoalbuminemia, malnutrisi, depresi dan inflamasi (sebagai faktor yang berpengaruh dalam inisiasi atau memperberat aterosklerosis).⁴ Walaupun demikian banyak juga studi yang menunjukkan bahwa hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko independen untuk kejadian kardiovaskular pada populasi hemodialisis (HD) reguler.⁸

Beberapa hal telah dilakukan untuk menurunkan kadar homosistein ini, pada populasi umum diberikan suplemen asam folat dan vitamin B12 yang terbukti menurunkan kadar homosistein sebanyak sepertiga sampai dengan seperempatnya.¹² Pada penderita PGK penggunaan asam folat tidak dapat menurunkan kadarnya ke normal hanya menurunkan konsentrasi homosistein sekitar 32 – 46 %, dan meningkat kembali segera setelah asam folat dihentikan, hal ini berhubungan dengan adanya gangguan pada metabolisme vitamin tersebut pada penurunan fungsi ginjal.¹⁴

Dialisis dapat menurunkan kadar homosistein tetapi tidak dapat sampai kadar normal. Pada satu sesi HD dapat menurunkan kadar homosistein secara akut sekitar 30 -40 %, dan kembali meningkat ke kadar semula pada pre HD berikutnya.¹⁴⁻¹⁵ Banyak usaha yang dilakukan untuk menurunkan kadar homosistein ke ambang normal melalui dialisis antara lain meningkatkan waktu dialisis dengan cara meningkatkan frekuensinya¹⁶⁻¹⁷ atau durasi setiap kali dialisis seperti pada nocturnal dialysis¹⁸, atau teknik dialisisnya seperti dengan *Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)*¹⁹, semua usaha itu menunjukkan kadar homosistein yang lebih rendah dibandingkan dengan HD standar.

Selain menambah waktu dialisis jenis dializer pun berperan dalam meningkatkan pengeluaran homosistein. Dializer jenis *High flux* adalah dializer dengan kemampuan pembersihan solut yang tinggi sehingga dapat membersihkan solut dengan berat molekul besar dan filtrasi yang lebih besar dibandingkan dengan jenis *low flux*.²⁰ Pada satu penelitian menunjukkan bahwa dialisis dengan *super-flux dialyzers* menurunkan kadar total homosistein secara signifikan dibandingkan dengan dializer *high flux*, diduga juga peranan ekskresi toksin uremi yang menghambat metabolisme ekstrarenal berperan pada penelitian ini.²¹ Untuk menurunkan kadar homosistein dengan cara meningkatkan waktu dialisis ataupun penggunaan dializer *high flux* memerlukan biaya yang besar. Hal ini kurang dapat diakomodasi di Indonesia karena pada umumnya hemodialisis hanya dilakukan 2x per minggu dengan 4-5 jam per sesinya. Dializer yang dipakai pun masih golongan *low flux*. Selain itu dializer pun digunakan berulang atau pakai ulang. Kebijakan departemen kesehatan di Indonesia untuk pasien peserta asuransi kesehatan, dializer dapat dipakai maksimal 5 kali, walaupun pada beberapa senter dialisis, bahkan di Amerika Serikat dializer dipakai lebih lama bahkan ada sampai 30 kali.²²⁻²⁵

Modalitas farmakoterapi lain adalah pemberian N- Asetilsistein (NAC) yang dapat menurunkan kadar homosistein baik pada orang normal maupun gagal ginjal termasuk PGK dengan HD reguler.²⁶⁻²⁸ NAC adalah suatu antioksidan yang bekerja menetralkan radikal bebas secara langsung dan merupakan prekursor glutation. NAC memiliki grup sulfhidril (tiol) yang bebas dan dapat berinteraksi dengan sistein dan substansi sulfhidril lain termasuk homosistein. NAC menggantikan posisi mereka pada tempat ikatan proteinnya dan membentuk mixed disulfida yaitu *NAC-homocysteine* dan *NAC-cysteine*. NAC meningkatkan rasio *free/bound hcy*, homosistein urine dan ekskresi sistein sehingga dapat menurunkan kadarnya dalam darah.²⁹

Pada penelitian lain pemberian NAC intravena pada proses hemodialisis dapat memberikan penurunan yang signifikan bahkan sampai kadar normal homosistein plasma pada proses HD karena homosistein akan berikatan dengan NAC sehingga terdialisis³⁰

Satu penelitian prospektif untuk melihat efek pemberian NAC per oral pada pasien HD reguler terhadap kejadian kardiovaskular menunjukkan bahwa angka kejadian kardiovaskular pada grup dengan pemberian NAC lebih rendah 40 % dibandingkan plasebo.³¹ Penelitian tentang pemberian antioksidan termasuk NAC belum diusulkan sebagai terapi baku untuk pencegahan penyakit kardiovaskuler (PKV) terkait aterosklerosis karena belum ada dasar bukti uji klinis yang cukup memadai yang menunjang pernyataan ilmiah tentang faktor risiko dari AHA. Efek antioksidan jangka panjang dalam pencegahan PKV sulit dibuktikan karena banyak faktor yang mempengaruhi PKV pada populasi PGK dengan dialisis. Tetapi usaha untuk membuktikan dengan penelitian perlu terus dilakukan dengan disain-disain yang baik.⁵

Penelitian pemakaian NAC intravena sendiri belum banyak dilakukan, pada satu-satunya penelitian yang ada dializer yang dipakai adalah dializer high flux dan baru, belum ada penelitian yang melihat apakah pemberian NAC intravena ini bermanfaat sama baiknya pada dializer low flux baik baru mau pun pakai ulang yang mayoritas dipakai pada proses hemodialisis di Indonesia.

Penelitian ini dibuat untuk melihat efektivitas NAC intravena dengan melihat klirens homosistein pada pemakaian dializer low flux dan pakai ulang pada penderita hemodialisis reguler.

Kerangka pemikiran penelitian

Homosistein adalah protein yang hanya terdialisis sebagian. Penderita HD reguler 85 - 100 % memiliki kadar homosistein di atas normal. Hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko independen kejadian kardiovaskuler pada populasi ini.⁷

Hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko independen non tradisional pada populasi HD reguler dan saat ini masih banyak pertanyaan yang belum terjawab baik dalam hal peranannya dalam meningkatkan kejadian kardiovaskuler dan apakah sudah memenuhi pernyataan ilmiah yang dikeluarkan oleh AHA.^{5,8}

Walau pun demikian panduan penatalaksanaan hiperhomosisteinemia sudah ada yaitu

pemberian asam folat, vitamin B dan dialisis itu sendiri. Terapi ini masih belum dapat menurunkan kadar homosistein sampai kadar normal.^{15,32-34} Perlu dicari modalitas terapi lain untuk menurunkan kadarnya sampai normal dan farmakoterapi merupakan pilihan, NAC salah satu agen yang sedang dikembangkan.²⁷⁻³⁰

NAC banyak diteliti dan menunjukkan efek yang baik dalam penurunan homosistein baik diberikan secara oral maupun intravena.^{29,35} Pemberian intravena dapat menurunkan kadar homosistein sampai ke kisaran normal pada pasien HD reguler.³⁰

Penurunan kadar homosistein diduga melalui mekanisme :

pergantian ikatan protein dan homosistein yaitu homosistein disulfida protein (BM > 68000 D) dengan NAC menjadi homosistein disulfid-sistein sehingga berat molekulnya turun (135 D) dan dapat difiltrasi dengan baik oleh semua jenis dializer.³⁶⁻³⁸

Penurunan selanjutnya karena eliminasi toksin uremia yang menghambat metabolismenya sehingga metabolisme membaik dan terjadi keseimbangan homosistein dalam tubuh.³⁰

Penelitian tentang pengaruh penggunaan NAC pada pasien HD reguler baru dilakukan pada dializer baru dan jenis *high flux*, belum ada pada dializer *low flux* dan pakai ulang. Klirens homosistein dapat dinilai secara tidak langsung dari penurunan kadar homosistein dan proporsi kadar homosistein sebelum dan sesudah hemodialisis. Kadar homosistein dalam darah dapat menggambarkan kadarnya dalam sel, dan setiap perubahan yang terjadi akan diantisipasi dengan reaksi-reaksi yang bertujuan menjaga kestabilan kadar homosistein dalam darah.³⁹

Penelitian tentang pengaruh penggunaan NAC pada pasien HD reguler baru terhadap homosistein dilakukan pada dializer baru dan jenis *high flux*, belum ada pada dializer *low flux* . Maka penelitian ini dibuat untuk melihat seberapa jauh NAC intravena saat hemodialisis dapat meningkatkan klirens homosistein pada dializer *low flux*.

Premis-premis

Homosistein hanya terfiltrasi sebagian karena sebagian besar terikat pada albumin dan hemodialisis dapat menurunkan homosistein walau pun tidak sampai normal dengan dua cara : pembersihan oleh dializer dan mengeluarkan toksin uremik yang menghambat metabolisme homosistein.³⁰

Setelah pemberian NAC secara intravena terjadi peningkatan grup sulfhidril.³⁷

Gugus sistein yang merupakan sulfhidril bebas pada NAC dapat menggantikan protein dalam hal ini mayoritas albumin pada ikatannya dengan homosistein (*bhcy*) dengan berat molekul sekitar 60.000 Dalton sehingga menjadi homosistein bebas (*fhcy*) yang mempunyai berat molekul 135 Dalton.³⁷

Pemberian NAC dapat meningkatkan klirens homosistein karena peningkatan fraksi homosistein bebas yang dapat dikeluarkan dengan baik oleh dializer.³⁰

Dializer low flux dapat membersihkan solut dengan berat molekul < 300 Dalton.²⁰

Klirens homosistein dapat dinilai secara tidak langsung dari prosentase penurunan homosistein saat hemodialisis.

Sebagian besar tindakan hemodialisis di Indonesia memakai dializer low flux dan pakai ulang.¹⁴

Hipotesis

Berdasarkan premis-premis tersebut di atas dideduksikan hipotesis sebagai berikut
Pemberian NAC saat hemodialisis dapat meningkatkan klirens homosistein bebas dan sama baiknya pada penggunaan dializer *low flux* baru maupun pakai ulang.

SUBYEK DAN METODE PENELITIAN

Subyek

Subyek adalah penderita penyakit ginjal kronis tahap 5 dengan HD 2 kali seminggu di renal unit RSHS. Subyek dipilih dengan kriteria inklusi : HD 2 kali seminggu di renal unit RSHS dengan dialisat bikarbonat, dan kriteria eksklusi : tidak memiliki riwayat asma dan tidak ada penderita yang mendapatkan suplemen asam folat dan vitamin B selama penelitian.

Dari 108 pasien renal unit RSHS didapatkan 90 yang memenuhi kriteria sebagai subyek, kemudian dirandomisasi dengan metoda acak sederhana.

Ukuran sampel ditentukan oleh analisis statistik dengan tujuan untuk menguji hipotesis . Pada penelitian ini berdasarkan : tingkat kemaknaan ($\alpha = 0,05$, power of the test $\beta = 0,80$) dan data dari penelitian Scholze dan kawan-kawan pada tahun 2003³⁰ didapatkan *Expected effect size* = 7,9 $\mu\text{mol/liter}$ dan *Standar deviation of the outcome variable* = 8,5 dengan menggunakan tabel untuk memperkirakan sampel didapatkan ukuran sampel yang dibutuhkan sebanyak 16 per grup.³¹ Untuk mengantisipasi angka drop out digunakan rumus:³² $N' = N/1-f$, dengan kemungkinan drop out 20 % maka jumlah sample minimal adalah 20 orang.

Statistik

Data diuji dengan Kolmogorov Smirnov untuk melihat distribusi data dan bila normal selanjutnya hasil disajikan dalam bentuk rerata untuk semua variabel. Data dianalisis dengan metoda Student t test dan two sided $p < 0,05$ dianggap bermakna.³¹

Tata Cara Penelitian

Penelitian dimulai setelah ada persetujuan etika penelitian dari Komite Etik Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

Semua penderita HD reguler 2 kali seminggu dengan menggunakan dialisat bikarbonat

selama 4 jam dengan menggunakan mesin Althin dan dializer *cellulosa diacetat high efficient* yang baru.

Pada penilaian awal dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk mendapat data : jenis kelamin , usia, riwayat penyakit, berat badan. Bila penderita minum asam folat atau vitamin B maka obat dihentikan selama 1 minggu sebelum dilakukan pemeriksaan darah dan selama berlangsungnya penelitian. NAC intravena yang dipakai dengan nama dagang HIDONAC produksi PT. Zambon Italia.

Pada penilaian pertama atau disebut tindakan 1 dilakukan hemodialisis standar dengan penggunaan dializer baru sesuai ketentuan yang berlaku di real unit RSHS . Pemeriksaan laboratorium : ureum dan homosistein sebelum dan sesudah hemodialisis. Selang waktu 2 minggu kemudian dilakukan tindakan 2 yaitu hemodialisis dengan dializer baru lagi tetapi ditambahkan NAC intravena dengan dosis 5 gram dilarutkan dalam Dekrosa 5 % 500 cc diberikan bersamaan dengan dialisis selama 4 jam , dan dilakukan pemeriksaan ureum dan homosistein sebelum dan sesudah hemodialisis seperti sebelumnya.

Pemeriksaan sampel darah

Pengambilan sampel darah dilakukan berdasarkan petunjuk dalam *DOQI Guidelines* yaitu untuk sampel darah pre HD : darah diambil dari akses inlet pada selang sirkulasi ekstrakorporeal pasien sesaat sebelum HD dimulai dan untuk post HD : darah diambil dari akses inlet dengan cara saat HD selesai turunkan kecepatan aliran darah sampai 50 – 100 ml/menit selama 30 detik kemudian hentikan dan ambil sampel darah.¹⁷ Plasma dipisahkan dari sel darah merah dengan sentrifugasi segera. Kadar ureum diperiksa dengan metoda Jaffe. Kadar homosistein dalam plasma diukur dengan metoda *fluoresence polarization immunoassay (FPIA)*.

Batasan kadar homosistein total mengacu pada klasifikasi :¹

Normal

: < 10 µmol /L

Hiperhomosisteinemia Ringan (mild)	: 10-15 $\mu\text{mol/L}$
Hiperhomosisteinemia Sedang (moderate)	: 16 – 25 $\mu\text{mol/L}$
Hiperhomosisteinemia Sedang berat (Intermediate)	: 31 – 50 $\mu\text{mol/L}$
Hiperhomosisteinemia Berat (Severe)	: > 50 $\mu\text{mol/L}$

Klirens dinilai dari penurunan absolut homosistein dan proporsi kadar homosistein post dan pre HD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Dasar

Semua data yang didapat dianalisis distribusinya dengan metoda Kolmogorov Smirnov dengan hasil distribusi datanya normal untuk semua parameter yang dinilai, selanjutnya data disajikan dalam proporsi, dan rerata dengan standar deviasi.

Karakteristik dasar dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek

	Rerata	Standar deviasi
Jenis kelamin □ Laki-laki 55 % (11)		
Usia (tahun)	55,1	4,13
Lamanya HD (bulan)	34,1	12,45
Tekanan darah (mmHg) □ Sistolik □ Diastolik	□ 148 □ 88,5	□ 22,147 □ 8,75

1) Jenis Kelamin

Distribusi jenis kelamin dapat dilihat dari diagram lingkaran seperti yang tampak pada gambar 1. Dari gambar tersebut terlihat bahwa prosentase subyek laki-laki sebesar 55.0% (11 orang), sedangkan prosentase subyek perempuan sebesar 45.0% (9 orang).

EMBED MSGraph.Chart.8 \s

Gambar 2. Subyek menurut Jenis Kelamin

Karakteristik ini serupa dengan penelitian lain yang melihat efek NAC bahwa laki-laki lebih banyak dari perempuan .³⁰

2) Usia subyek

Usia subyek dengan kisaran antara 49 tahun sampai dengan 63 tahun dengan rerata 55,1 dengan SD 4,13 tahun, untuk memudahkan ineterprasi dilakukan

pengelompokan dengan rentang usia 5 tahun yaitu, ≤ 50 tahun, 51 – 55 tahun, 56 – 60 tahun dan > 60 tahun. Mayoritas subyek yang diberi tindakan hemodialisis berusia antara 51 – 55 tahun dengan prosentase sebesar 45.0% (9 orang), diikuti oleh subyek yang berusia 56 – 60 tahun dengan prosentase sebesar 35.0% (7 orang). Sedangkan kelompok usia subyek yang kurang dari sama dengan 50 tahun dan diatas 60 tahun mempunyai prosentase yang sama yaitu sebesar 10.0% (masing-masing 2 orang). Jumlah subyek berdasarkan pengelompokan usia pada rentang 5 tahunan, disajikan dalam gambar berikut ini.

EMBED MSGraph.Chart.8 \s

Gambar 3. Subyek menurut Usia

Karakteristik usia berbeda dengan penelitian lain yang serupa dengan subyek yang berusia lebih tua dengan rerata 70 tahun.³⁰

3) Etiologi PGK

Distribusi subyek berdasarkan etiologi disajikan dalam tabel seperti yang tampak dibawah ini.

Tabel 2 Jumlah Pasien Berdasarkan Etiologi

Etiologi	Jenis Kelamin		Jumlah
	Wanita	Pria	
Nefropati diabetik	2	1	3
Tubulointerstitial disease	2	1	3
Glomerulopati	3	3	6
Hipertensive disease	1	0	1
Tidak diketahui	3	4	7
Total	11	9	20

Untuk prosentase secara visual digambarkan dalam diagram lingkaran berikut.

EMBED MSGraph.Chart.8 \s

Gambar 4 Subyek menurut Etiologi

Etiologi penyakit hampir sama dengan penelitian lain yang mendapatkan bahwa masih banyak pasien PGK tahap 5 yang tidak dapat diketahui etiologi penyakit ginjalnya.³⁰

4) Lamanya HD

Rerata lamanya subyek adalah 34,1 bulan dengan SD 12,45 dan berkisar antara 11 dan 58 bulan. Rerata ini serupa dengan penelitian Scholze dengan 28 minggu³⁰ dan Zulhair dengan 29 minggu.²⁷

5) Tekanan Darah

Rerata tekanan darah subyek adalah 148 dengan SD 22,147 dan berkisar antara 110 – 190 mm Hg untuk sistolik dan 88,5 dengan SD 8,75 berkisar antara 70 -100 mm Hg untuk diastolik. Rerata ini menunjukkan bahwa subyek dalam kondisi hipertensi stage II.

Berikut ini disampaikan table hasil pengukuran dan analisis statistik nilai-nilai variabel

Tabel 2. Perbandingan rerata antara HD standar dializer baru dengan HD dializer baru dengan NAC

	Dializer Baru HD standar Mean (SD) Minimum-maksimum	Dializer Baru dengan NAC 2-tailed	P
Homosistein Pre	18,4 (5,24) 9,28 - 28,32 µmol/L	17,11 (4,27) 23,94 µmol/L	9,1-0,106
Post	14,7 (4,07) 7,67- 20,37 µmol/L	2,69 (1,07) 4,21 µmol/L	1,05-0,000

□ Penurunan absolut homosistein	□ 4,64 (2,37) □ 0,56-12 □ 14,64 (3,42) □ 8,05-□ 0,000
□ Proporsi penurunan homosistein	□ 79 (8) □ 58 – 94 % □ 14 (3) □ 8 – 21 % □ 0,000
□ Ureum	□ 169,2 (42,51) □ 97-□ 157,6 (34,36) □ 62-□ 0,257
□ R	□ 0,39 (0,047) □ 0,28 – □ 0,42 (0,07) □ 0,27 – □ 0,228
□ KTV	□ 1,11 (0,12) □ 0,81-1,49 □ 1,06 (0,17) □ 0,52-1,52 □ 0,403

Pada tabel di atas pemberian NAC memberikan hasil perbedaan bermakna pada kadar homosistein post HD, penurunan absolut dan proporsi penurunan homosistein bila dibandingkan dengan kadar pre HD nya, hasil tersebut menunjukkan kemaknaan yang sangat baik ($p < 0,000$). Untuk parameter kecukupan HD tidak didapatkan perbedaan bermakna yang berarti proses HD yang berjalan tidak berbeda sehingga memberikan hasil adekuasi of dialisis berdasarkan KT/V yang tidak berbeda, maka penurunan homosistein yang terjadi merupakan pengaruh dari pemberian NAC sendiri.

Tidak ada efek samping mau pun efek yang tidak diharapkan yang terjadi pada pemberian NAC intravena pada penelitian ini, hal tersebut tampaknya dimungkinkan karena pemberiannya diencerkan dengan tetesan lambat sehingga dapat meminimalisasi terjadinya efek samping.

Penelitian ini memberikan tambahan informasi bahwa pemberian NAC intravena pada saat HD dapat menurunkan kadar homosistein ke kisaran normal. Efek NAC untuk menurunkan kadar hcy sudah banyak dilaporkan. Pemberian NAC secara oral dapat menurunkan kadar hcy walaupun tidak sampai normal, pada pemberian akut NAC pada orang normal menunjukkan efek penurunan yang signifikan terhadap kadar homosistein plasma dan peningkatan kadar homosistein urine, dan disebabkan oleh peningkatan bentuk disulfida dari homosistein yang lebih mudah dieksresi oleh tubuh melalui urine. Efek tersebut *dose dependent*, subyek yang diberi dosis yang lebih tinggi menyebabkan kadar homosistein yang lebih rendah.²⁹ Pemberian NAC intravena dosis tunggal pun sudah menunjukkan dapat menurunkan kadar homosistein plasma melalui peningkatan ekskresi tiol pada urine.²⁹

Penelitian satu-satunya yang melihat efek pemberian NAC intravena pada proses

hemodialisis adalah penelitian Scholze dkk. NAC dapat memberikan penurunan yang signifikan bahkan sampai kadar normal homosistein plasma pada proses HD, selain itu juga dapat memperbaiki tekanan nadi dengan penurunan 10 % dari kadar homosistein memberikan penurunan tekanan nadi sebanyak 2,5 mm Hg. Selain itu pada penelitian tersebut dibuktikan pula adanya perbaikan fungsi endotel dalam hal vasodilatasi setelah pemberian NAC intravena. Pada penelitian tersebut ditunjukkan bahwa penurunan homosistein disebabkan oleh meningkatnya filtrasi homosistein oleh dializer selain faktor peningkatan metabolisme homosistein karena penurunan toksin uremik yang menghambat metabolisme homosistein³⁰

Di Indonesia pun sudah ada penelitian tentang NAC ini, tetapi pemberian secara oral, yaitu penelitian di Palembang. NAC dapat menurunkan kadar homosistein plasma walau pun tidak sampai normal pada pasien hemodialisis kronik setelah pemberian NAC oral dengan dosis 1000 mg per hari selama 12 minggu.²⁷

Namun ada penelitian yang gagal membuktikan penurunan homosistein setelah pemberian NAC per oral selama 4 minggu pada pasien hemodialisis, penelitian tersebut hanya merekomendasikan bahwa NAC aman diberikan pada penderita hemodialisis kronik.²⁸ Pemberian NAC juga dapat menurunkan homosistein plasma dan juga menurunkan angka kejadian trombosis dari akses vena untuk dialisis.³³

Penurunan kadar homosistein pada penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya dan jumlah penurunannya lebih baik dari penelitian serupa yaitu yang dilakukan oleh Scholze yaitu 7,9 $\mu\text{mol/L}$ dengan 10,16 $\mu\text{mol/L}$ pada dializer baru. Hal ini cukup menarik karena dializer yang dipakai masuk dalam golongan low flux.

Efek ini berhubungan dengan dilepasnya homosistein dari ikatannya dengan protein sehingga terjadi peningkatan prosentase homosistein bebas dengan berat molekul yang lebih rendah sehingga dapat difiltrasi oleh dializer maka klirensnya meningkat.^{29,30,33}

Penurunan kadar homosistein pada pemberian NAC pada penelitian ini menambah data obyektif efek NAC terhadap kadar homosistein. Secara singkat dapat

dilihat perbandingan dengan penelitian lain yang belum disebut sebelumnya.

Tabel 19 Studi pembandingan

Studi	Karakteristik pasien	Intervensi	Hasil
Friedman ²⁶ 2003 ²⁸	Pasien HD	NAC oral 1200 gr/hari 4 minggu	Penurunan homosistein tidak bermakna
Roes ²⁶ 2002	Wanita sehat	NAC oral 1800 mg Dosis tunggal	Penurunan homosistein bermakna 11.5 to 3.8
Ventura ³⁸ 1999	Orang sehat	NAC intravena Dosis tunggal	Penurunan homosistein Bermakna

KESIMPULAN

Pemberian NAC intravena saat HD dapat menurunkan kadar homosistein plasma yang menunjukkan adanya peningkatan klirens homosistein dializer low flux baru.

SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat efek jangka panjang penurunan homosistein pada terapi NAC ini terhadap kejadian kardiovaskuler.

Bila efek jangka panjang dari terapi ini berperan dalam menurunkan angka kejadian kardiovaskuler maka pemberian NAC secara intravena pada saat hemodialisis dapat dipertimbangkan untuk penatalaksanaan hiperhomosisteinemia pada penderita HD reguler karena lebih praktis dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena diberikan hanya pada saat HD

DAFTAR PUSTAKA

- Sonician M, Parissis JT. Cardiovascular diseases and hemodialysis : Novel strategies for diagnosis, prevention and treatment . Hellenic Journal of Cardiology 2003;44: 206 - 217
- Foley RN, Pafrey PS, Sarnak MJ. : Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998;9: 16 - 23
- Sukandar E. : Penyakit Ginjal Kronis di Indonesia : Fokus utama Penyakit Kardiovaskular Pada Inisiasi Dialisis. Kuliah Umum 2005
- Massy ZA.. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end products) for atherogenesis in uraemic patients. Nephrol dial transplant . 2000;15 Suppl 5: 81-91
- Sanrnak MI, Levey AS, School WC. Kidney disease as arisk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research. Clinical Cardiology, Epidemiology and Prevention. Hypertension 2003; 42 : 1050-1065
- Jungers P. Massy Z, Khoa T. Fumeron C. Labrunie M. Lacour B. Incidence and Risk Factors of Atherosclerotic Cardiovascular Accidents in Predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. Nephrol. Dial . Transplant. 1997; 12 : 2597-2602
- Enday Sukandar. Stres oksidatif sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular pada penyakit ginjal kronis. JNHC .2006.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, Mc Culloch CH, Hsu CH.. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351: 1296-305
- Kitiyakara C, Gonin J, Massy Z, Wilcox CS.. Non-traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease; oxidative stress and hyperhomocysteinemia. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9 : 477 -87
- National Kidney Foundation K/DOQI guidelines. Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular disease in Dialysis Patients. NKF K/DOQI 20 guidelines. 2005.htm
- Sulima ME, Barany P, Adeh KK. Lindhol B, Stenvinkel P.. Homocysteine in uraemia – a

puzzling and conflicting story. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;20 no 1:16-21

Dierkes J, Domrose U, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, Luley C.. Response of hyperhomocysteinemia to folic acid supplementation in patients with end stage renal disease. *Clin Nephrol* . 1999;51: 108-15

Hidayat S.. Hubungan antara hiperhomosisteinemia dengan penyakit jantung koroner pada penderita gagal ginjal terminal non diabetik yang menjalani hemodialisis reguler. Tesis Ilmu Penyakit Dalam. IPD FKUP 2001

Suwitra K, Adhiarta J, Sudhana IW, Ediana IGR. Profile of serum homocysteine in chronic renal failure:comparison between dialytic and predialytic stage. 13th Asian Colloquium in Nephrology. 2000. Nov 23-25 : Bali , Indonesia.

Plasmann GS, Oding MF, Buchmayer H, Papagiannoulos M, Wojcik J, Kletschmayr J. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: Result of the Vienna multicentre study . *J Am Soc Nephrol*. 2000;11: 1106 -16

Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14: 142 - 6

National Kidney Foundation K/DOQI guidelines. Clinical Practice Guidelines for hemodialysis adequacy. NKF K/DOQI 20 guidelines.htm. 2005

Freidman AN, Bostom AG, Levey AS, Rosenberg IH, Sehbu J, Pierratos.. A Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standard hemodialysis: *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 : 265 – 268

Freidman AN, Levey AS.. Comparing Hyperhomocysteinemia in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients:, *Dialysis and Transplantation*. 2005;34: 2-6

Boure. T, Vanholder R.. Which dialyzer to choose? *Nephrol dial transplant*. 2004;19. No 2 :293-296

Daugirdas JT, Van Stone JC.. Physiologic Principle and Urea kinetic modeling, Dalam Daugirdas JT (penyunting). *Handbook of Dialysis*, 2001;hlm. 15-45. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins

Feldman HI, Kinoshian M, Bilker WB, Simmons C, Holmes JH, Pauly MV, Escarce JJ. Effects of dialyzer reuse on survival of patients treated with hemodialysis. Melalui < [http://www. Ezboard.com](http://www.Ezboard.com)

Feldman HI, Bilker WB, Hackett M, Simmons CW, Holmes JH. Association of dialyzer reuse and hospitalization rates among hemodialysis patients in the US. Melalui < <http://www. Ezboard .com>

Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC The effect of dialyzer reuse on dialysis delivery. Melalui < <http://www. Ezboard.com>

Scott MK, Mueller BA, Sowinski KM.. The effects of peracetic acid hydrogen peroxide reprocessing on dialyzer solute and water permeability. *Phamacotherapy* 1999;19 (9): 1042 -1049.

Roes EM, Raijmakers MTM, Peters WHM, Seegers EAP.. Effects of oral n-acetylcysteine on plasma homocysteine and whole blood glutathione levels in healthy, non pregnant women, *Clin Chem Lab Med* 2002;40, 496 – 498

Zulhair A, Chalid I, Effendi I.. Efek N-asetilsistein terhadap kadar homosistein pasien hemodialisis kronik: Uji Klinis berpembanding. *Ginjal Hipertensi*. 2005; 5, No 4: 112 - 116

Friedman AN, Bostom AG, Laliberty P, Selhub J, Shemin D. The effect of n-acetylcysteine on plasma total homocysteine levels in hemodialysis: a randomized controlled study: *Am J,Kiney Di*. 2003; 41: 442-6

Ventura P, Panini R, Abbati G, Marchetti G, Sallvioli G. Urinary and plasma homocysteine and cysteine levels during prolonged oral n-acetylcysteine therapy: *Pharmacology Jn* 2003;68,. 105 -114

Scholze A,Rinder C,Beige J,Riezler R, Zidek W, Tepel M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. *Circulation* 2004 109: 369 – 374

Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end stage renal failure A randomized

controlled Trial. *Circulation* 2003;107: 992-995

Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. 2001. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation* 99 : 178-82

Daugirdas JT, Van Stone JC, Bøg JT Hemodialysis apparatus, Dalam Daugirdas JT (penyunting). *Handbook of Dialysis*, 2004;hlm. 46-66. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins

Van Telingen A, Grooteman MP, Bartels PC, Van Limbeek J, Van Guldener C, Wee PM, Nube MJ.. Long term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney International* 2001;59 (1): 342 -347

Detlef H, Canaud KB. High permeability of dialysis membranes: what is the limit of albumin loss. *European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association*. . 2003;18: 651 – 654

Crowford JF, Rosenthal AF, Spears C, Tabari H. Normalization of homocysteine dialysis patients by directed repletion with apparent reduction of access thrombosis dialysis & Transplantation 2001; . 30 : 512-520

Holdines RM. Clinical Pharmacokinetics of N-acetylcysteine, *Clin Pharmacokinetic*. 1991;20 (2) :123-134

Cumberland pharmaceutical. Acetadote (acetylcysteine) injection, product monograph 2004.: 1-19

Ventura P, Panini R, Pasini MC, Scrapetta G.. N-Acetylcysteine reduces homocysteine plasma levels after single intravenous administration by increasing thiols urinary excretion:: *Pharmacol Res* 1999; 40 : 342 -350

Friedman A.N, Bostom.AG, Selhub.J, Levey.AS, Rosenberg I.H.. The kidney and homocysteine metabolism: *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2181-2189

National Kidney Foundation K/DOQI. Hemodialyzer Reprocessing and reuse. NKF K/DOQI . 2001;guidelines 10-13.htm. Clinical Practice Guidelines for hemodialysis adequacy.

Kaufman AM, Levin NW.. Dialyzer reuse. Dalam Daurgidas JT (penyunting). Handbook of Dialysis, 2001;hlm. 169-179.Philadelphia : Lippincott William & Wilkins

Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, et al.. Effects of High Flux Hemodialysis on Clinical Outcomes: Result of the HEMO Study. Journal of American Society of Nephrology. 2003;9 : 356-362

Spilker B.. Design: Classification & Description. Dalam Spilker B (penyunting). Guide to clinical trials: 31.New York. : 1991Raven Press

Hulely B, Cummings RS, Browner WS, Grady D, Hearts N, Newman TB,. Designing clinical research edisi ke 2. Lippincot: 2001;143-173

Morison DF.. Two ways analysis of variant for repeated measures. Dalam Morison DF (penyunting). Multivariate Statistical Methodes: 1990;236-243. New York: Mc Graw Hill

Boediono, Koster W. Teori dan aplikasi Statistika dan probabilitas, 2003.;363-433

PAGE

PAGE 1

PAGE

