

Penggunaan ACE-Inhibitor untuk Mengurangi Proteinuria pada Sindrom Nefrotik

Oryza Gryagus Prabu,¹ Hamzah Shatri²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo

Abstrak

Proteinuria merupakan faktor prognostik penting dalam progresivitas sindrom nefrotik. Penggunaan ACE-inhibitor dapat mengurangi proteinuria dengan menurunkan tekanan hidrolis glomerular pada kelainan ginjal. Tujuan evidence base case report (EBCR) ini adalah mengevaluasi penggunaan ACE inhibitor terhadap proteinuria pada sindrom nefrotik. Dilakukan pencarian pada database daring di Pubmed®, Cochrane®, Sciencedirect®, Clinical Key®, EBSCO®, dan Proquest®. Selanjutnya dilakukan skining dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang spesifik serta membaca full text artikel tersebut. Dari pencarian tersebut didapatkan tiga artikel yang relevan. Pada ketiga artikel didapatkan hasil penurunan proteinuria pada pasien sindrom nefrotik secara signifikan. Pada artikel pertama didapatkan CER 0%, AER 50%, RRR 50%, dan NNT 1,81 dengan 95% CI 0,11–0,89. Pada artikel kedua didapatkan ekskresi protein urin setelah 4,8, dan 12 minggu pemberian fosinopril menurun secara signifikan terhadap plasebo ($p < 0,05$). Pada artikel ketiga didapatkan pemberian lisinopril selama 12 bulan menghasilkan ekskresi protein urin yang signifikan terhadap baseline ($p < 0,0001$). Pemberian ACE-inhibitor pada pasien dengan sindrom nefrotik dapat mengurangi protein urin secara signifikan.

Kata kunci: ACE-inhibitor, proteinuria, sindrom nefrotik

The Usage of ACE Inhibitor in Reducing Proteinuria in Nephrotic Syndrome

Abstract

Proteinuria is an important prognostic factor in progressivity of nephrotic syndrome. ACE inhibitor could reduce proteinuria by decreasing glomerular hydraulic pressure in renal disease. To determine the usage of ACE-inhibitor in reducing proteinuria in nephrotic syndrome. The search was conducted in various online databases such as Pubmed®, Cochrane®, Sciencedirect®, Clinical Key®, EBSCO®, and Proquest®, after defining the inclusion and exclusion criteria then screening the titles and abstracts and the authors found three relevant articles. All articles were have the significant reduction of proteinuria in nephrotic syndrome. In the first article, CER 0%, AER 50%, ARR 50% and NNT 1.81 with 95% CI 0.11–0.89. In second article, the urinary protein excretion after 4,8, and 12 weeks treated with fosinopril were significantly reduced compared to the placebo ($p < 0.05$). In the third article, the group that receive lisinopril were significantly reducing urinary protein excretion compared to the baseline value ($p < 0.0001$). ACE inhibitor could significantly reduce proteinuria in nephrotic syndrome.

Keywords: ACE inhibitor, nephrotic syndrome, proteinuria

Pendahuluan

Sindrom nefrotik merupakan kumpulan gejala yang terdiri atas proteinuria > 3,5 g/24 jam atau protein urin: rasio kreatinin >300-350 mg/mmol, hipoalbuminemia dengan serum albumin <25 g/L, edema perifer, dan hiperlipidemia (kolesterol total >10 mmol/L).¹ Sindrom nefrotik merupakan manifestasi kelainan glomerular yang dapat disebabkan oleh kelainan primer atau sekunder dengan gambaran histopatologi yang bervariasi.² Penyebab primer sindrom nefrotik adalah *membranous glomerulopathy*, *focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS)*, *minimal change disease glomerulopathy*, *IgA nephropathy*, *membrano-proliferative glomerulonephritis*, *C1q glomerulopathy*, *fibrillar glomerulopathy*, dan *congenital podocyte anomaly*. Sepertiga kasus sindrom nefrotik primer disebabkan oleh *membranous nephropathy* dan FSGS yang merupakan penyebab paling sering munculnya sindrom nefrotik pada orang dewasa.^{2,3} Penyebab sekunder sindrom nefrotik adalah diabetes mellitus, *systemic lupus erythematosus*, hepatitis B atau C, *nonsteroid antiinflammatory drugs (NSAID)*, amiloidosis, mieloma multipel, HIV, dan preeklampsia.²

Komplikasi sindrom nefrotik adalah gangguan keseimbangan nitrogen menjadi negatif akibat proteinuria masif sehingga menurunkan massa otot, hiperlipidemia dan lipiduria akibat peningkatan sintesis lipid dan lipoprotein hati dan menurunnya katabolisme, hiperkoagulasi akibat peningkatan fibrinogen, hiperagregasi trombosit, dan penurunan fibrinolisis, gangguan metabolisme kalsium dan tulang, infeksi, gangguan fungsi ginjal dengan proteinuria masif yang menyebabkan inflamasi tubulointersisial ginjal.^{3,4}

Proteinuria merupakan faktor risiko penentu progresivitas sindrom nefrotik, progresivitas kerusakan glomerulus, perkembangan glomerulosklerosis dan kerusakan tubulointersisial.⁴ Penurunan proteinuria secara parsial ataupun

komplit menghasilkan fungsi ginjal yang lebih baik pada pasien dengan kelainan ginjal akibat diabetes maupun nondiabetes. Koreksi proteinuria merupakan faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi untuk mengurangi progresivitas menjadi gagal ginjal stadium akhir. Tujuan terapi pada pasien sindrom nefrotik adalah dengan menurunkan proteinuria serendah-rendahnya.²

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor merupakan obat antihipertensi yang juga memiliki pengaruh terhadap hemodinamik ginjal yang dapat mengurangi tekanan hidrolik glomerulus.⁵ *ACE inhibitor* dapat menurunkan hipertensi glomerular dan proteinuria dengan memodifikasi tekanan kapiler dan *glomerular permselectivity*.⁶ *ACE inhibitor* sudah digunakan untuk terapi proteinuria pada pasien dengan penyakit ginjal.⁵ Efek antiproteinuria *ACE inhibitor* lebih besar pada pasien dengan ekskresi protein urin yang besar. *ACE inhibitor* bermanfaat untuk mengurangi ekskresi protein urin pada penyakit ginjal non-diabetik.⁷ Pada EBCR ini dilakukan studi literatur dengan mencari artikel penelitian yang melakukan studi terhadap penggunaan *ACE inhibitor* terhadap proteinuria pada pasien dengan gangguan ginjal khususnya sindrom nefrotik dengan proteinuria masif.

Metode

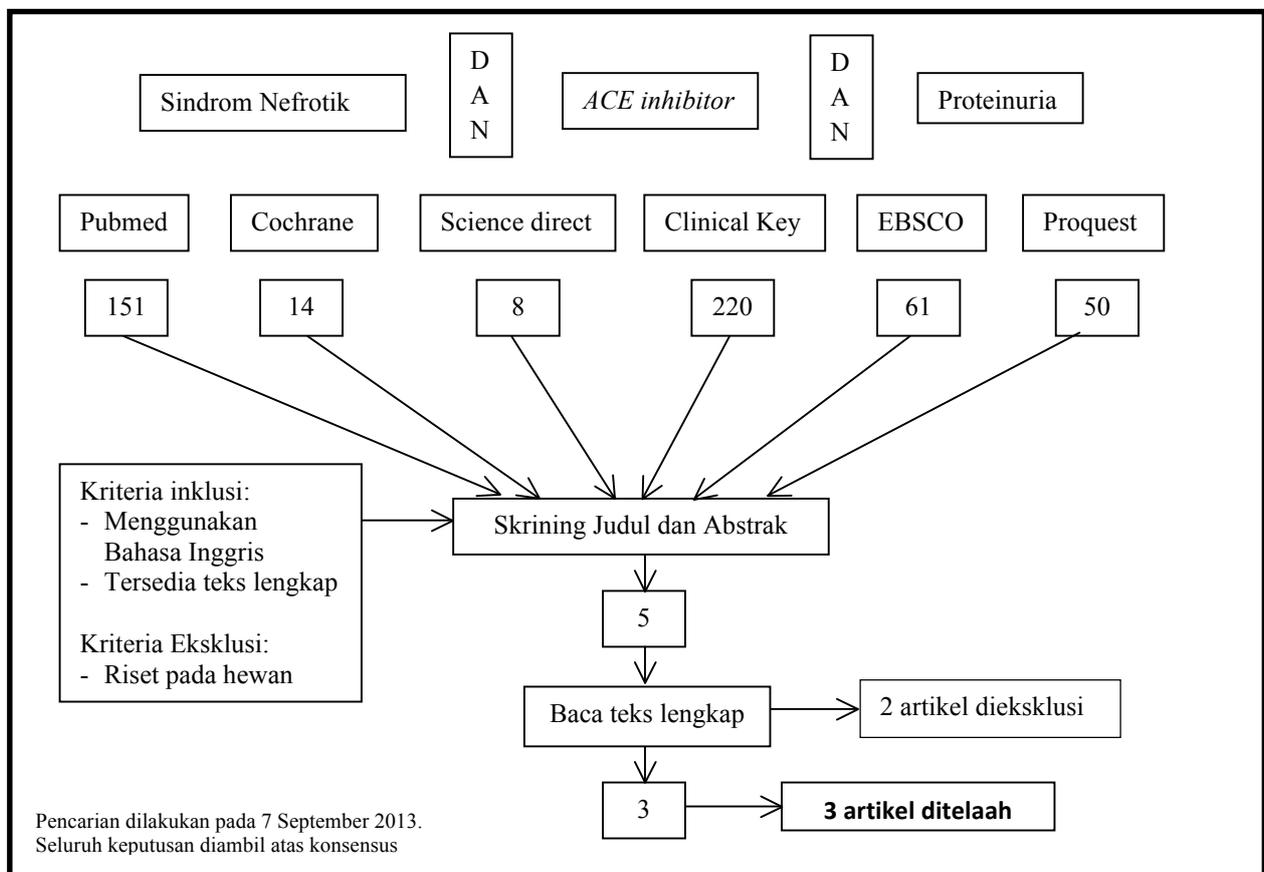
Pencarian terhadap artikel yang sesuai dengan pertanyaan klinis menggunakan *database* yang tersedia secara daring. *Database* daring yang digunakan dalam pencarian artikel adalah Pubmed®, Cochrane®, Sciencedirect®, Clinical Key®, EBSCO®, dan Proquest®. Pada saat melakukan pencarian, dibutuhkan kata kunci yang akan dimasukkan ke dalam mesin pencarian di masing-masing *database*. Kata kunci yang digunakan adalah "*nephrotic syndrome*", "*ACE inhibitor*", "proteinuria" menggunakan panduan *boolean* "AND" dan/atau "OR" serta memasukkan sinonim atau istilah lain terkait kata kunci yang dimasukkan.

Tabel 1. Pencarian Database Daring

Database	Queries	Artikel yang diperoleh
Pubmed	<i>((nephrotic syndrome [Title/Abstract]) AND ((proteinuria [Title/Abstract]) OR albuminuria [Title/Abstract])) AND ((ace inhibitor [Title/Abstract]) OR angiotensin converting enzyme [Title/Abstract])</i>	151
Clinical Key	<i>(ace inhibitor OR angiotensin converting enzyme) AND nephrotic syndrome AND proteinuria</i>	124
Science Direct	<i>TITLE-ABSTR-KEY(ace inhibitor OR angiotensin converting enzyme) and TITLE-ABSTR-KEY(nephrotic syndrome AND proteinuria)</i>	8
Proquest	<i>ab(nephrotic syndrome) AND ab((ace inhibitor OR angiotensin converting enzyme)) AND ab(proteinuria)</i>	50
Cochrane	<i>ACE inhibitor OR angiotensin converting enzyme in Abstract AND nephrotic syndrome in Abstract AND proteinuria in Abstract</i>	14
EBSCO	<i>AB (ACE inhibitor OR angiotensin converting enzyme) AND AB nephrotic syndrome AND AB proteinuria</i>	61

Kata kunci serta sinonim dimasukkan ke dalam mesin pencarian masing-masing database (Tabel 1), kemudian akan didapat artikel yang sesuai dengan kata kunci. Setelah itu, artikel yang

diperoleh disesuaikan dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi lalu dilakukan skrining terhadap judul dan abstrak dari artikel untuk mencari artikel yang sesuai dengan pertanyaan klinis. Alur pencarian artikel ditampilkan di Gambar 1.



Gambar 1. Alur Pencarian Artikel

Seleksi

Proses seleksi artikel dilakukan dengan melakukan pembatasan pencarian artikel menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Pada penelitian ini, kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel berbahasa Inggris dan dapat diakses *full text* (teks lengkap). Kriteria eksklusi adalah semua penelitian yang menggunakan hewan coba. Setelah pencarian artikel dibatasi dengan kriteria inklusi dan eksklusi, dilakukan skrining terhadap judul dan abstrak dari artikel yang diperoleh. Skrining dilakukan untuk mencari artikel yang relevan dengan pertanyaan klinis pada penelitian ini. Didapatkan 5 artikel yang relevan dengan pertanyaan klinis kemudian dilakukan pembacaan *full text* dari semua artikel dan ternyata 2 artikel tidak dapat digunakan karena salah satu artikel tidak terdapat metode penelitian, tidak terdapat metode pengambilan sampel, dan tidak ada randomisasi subjek penelitian, yang menunjukkan bahwa artikel tersebut tidak sah. Pada artikel lainnya tidak terdapat hasil perbandingan antara penggunaan ACE-inhibitor terhadap plasebo namun membandingkan efek ACE-inhibitor pada dosis tertentu terhadap proteinuria sehingga terdapat 3 artikel yang paling sesuai dengan pertanyaan klinis penelitian.

Telaah Kritis

Setelah didapatkan 3 artikel yang paling sesuai dengan pertanyaan klinis penelitian, dilakukan telaah kritis terhadap ketiga artikel tersebut menggunakan daftar tilik telaah kritis yang didapatkan dari www.ceebm.net meliputi kesahihan (*validity*), kepentingan (*importance*) dan penerapan (*applicability*).

Hasil

Artikel yang didapatkan dari hasil pencarian adalah artikel Nosrati et al⁵ yang berjudul *Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition by Perindopril on Proteinuria of Primary Renal Disease*, Yi et al⁶ yang berjudul *Effect of Fosinopril in Children with Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome*, dan Kosmadakis et al⁸ yang berjudul *Comparison of The Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Lisinopril and Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy and Nephrotic Syndrome. Level of evidence* didapatkan dari *Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford*

Tabel 2. Telaah Kritis Artikel Penelitian

Validitas dan Relevansi	Nosrati et al ⁵	Yi et al ⁶	Kosmadakis et al ⁸
Validitas			
Desain penelitian	RCT	RCT	RCT
Jumlah pasien	17	45	13
Randomisasi	+	+	+
<i>Similarity treatment and control</i>	+	+	+
<i>Blinding</i>	+	+	-
<i>Comparable treatment</i>	+	+	+
<i>Intention to treat</i>	-	-	-
Relevansi			
Domain	+	-	+
Pengukuran hasil	+	+	+
Derajat kepercayaan	1b	1b	2b

Catatan: (+) stated clearly in the article, (-) not stated clearly in the article

Nosrati et al⁵ melakukan studi *randomized controlled trial* dengan metode *double blind* untuk membandingkan pasien sindrom nefrotik yang diberikan perindopril, obat golongan ACE-inhibitor dengan plasebo. Sebanyak 22 pasien dengan

sindrom nefrotik ikut serta dalam penelitian ini. Lima pasien *loss to follow up* sehingga didapatkan 17 pasien yang mengikuti penelitian selama 12 bulan. Sebanyak 11 pasien masuk dalam kelompok perindopril dan 6 pasien dalam kelompok plasebo

yang sebelumnya telah dilakukan randomisasi. Sebanyak 55% pasien di kelompok perindopril menunjukkan penurunan proteinuria secara signifikan dengan ekskresi protein urin dari $6,1 \pm 1,0$ pada awal penelitian menjadi $1,2 \pm 0,5$ g/24 jam pada akhir bulan ke-12 ($p < 0,01$). Terdapat peningkatan konsentrasi serum albumin pada 55% pasien pada kelompok perindopril yang menunjukkan respons penurunan pada proteinuria dari $2,9 \pm 0,4$ pada awal penelitian menjadi $3,4 \pm 0,4$ g/dL pada akhir bulan ke-12 ($p < 0,05$). Pemberian 2 mg perindopril per hari dengan dosis maksimal 8 mg/hari dibandingkan dengan plasebo didapatkan *control event rate* (CER) 0%, *absolute event rate* (AER) 55%, *relative risk reduction* (RRR) ~ atau tak terhingga, *absolute risk reduction* (ARR) 55%, dan *number needed to treat* (NNT) 1,81 dengan 95% *confidence interval* (95% CI 0,11–0,89).

Yi et al⁶ melakukan studi dengan desain *randomized controlled trial* pada pasien anak (*mean* usia $8,68 \pm 3,51$ di kelompok I (fosinopril dan prednison) dan *mean* usia $8,73 \pm 3,70$ di kelompok II (prednison saja)) dengan sindrom nefrotik yang tidak memberikan respons terhadap pengobatan steroid selama 8 minggu. Didapatkan 45 pasien yang mengikuti penelitian dan dianalisis setelah 4, 8, dan 12 minggu. Ekskresi protein urin 24 jam di kelompok I dan kelompok II pada minggu ke-4 adalah $1,25 \pm 0,64$ dan $2,52 \pm 0,56$ g/24 jam ($p < 0,01$), pada minggu ke-8 adalah $1,16 \pm 0,45$ dan $2,42 \pm 0,24$ g/24 jam ($p < 0,05$), pada minggu ke-12 adalah $1,10 \pm 0,41$ dan $2,05 \pm 0,46$ g/24 jam ($p < 0,05$). Terdapat perbedaan signifikan pada ketiga waktu tersebut ($p < 0,05$).

Kosmadakis et al⁸ melakukan studi *randomized controlled trial* yang membandingkan pengaruh ACE-inhibitor lisinopril dan ARB losartan dalam mengurangi proteinuria. Didapatkan 27 pasien dengan rentang usia $51,3 \pm 15,4$ tahun yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok LIS yang mendapatkan lisinopril 10 mg dan kelompok LOS yang mendapatkan losartan 100 mg dengan masa studi 12 bulan. Pada kelompok lisinopril didapatkan perbedaan signifikan antara proteinuria per 24 jam pada akhir studi (12 bulan) dan awal studi dengan perbandingan proteinuria/24 jam *baseline* $4,82 \pm 1,26$ g/24 jam dan bulan ke-12 adalah $1,75 \pm 0,64$ g/24 jam ($p < 0,0001$). Terdapat pula peningkatan albumin serum pada *baseline* $2,27 \pm 0,41$ g/24 jam menjadi $3,17 \pm 0,65$ g/24 jam pada akhir studi atau bulan ke-12 ($p < 0,0001$) serta tidak terdapat perbedaan signifikan antara GFR *baseline* (55 ± 17 ml/min x $1,73$ m²) dan akhir masa studi (56 ± 17 ml/min x $1,73$ m²) dengan nilai $p = 0,65$.

Diskusi

Pada penelitian Nosrati et al⁵ didapatkan validitas atau kesahihan yang cukup baik sehingga artikel dapat dipercaya dalam penggunaannya secara klinis. Desain yang digunakan adalah *randomized clinical trial* dengan metode *double-blind* yang hasilnya dapat dipercaya. Rentang usia pasien adalah 22-59 tahun ($41,1 \pm 7,1$) tahun, namun jumlah sampel sedikit (17 pasien) sehingga hasil yang didapatkan dapat menunjukkan hasil yang berbeda jika diuji di kelompok yang berbeda. Pada penelitian ini, 55% pasien yang mendapatkan terapi perindopril menunjukkan penurunan proteinuria yang signifikan dengan ARR 55% dan NNT 1,81. Hal tersebut menunjukkan bahwa dibutuhkan 1,81 pasien yang diobati untuk mendapatkan 1 pasien yang berhasil dengan didukung oleh 95% CI yang signifikan (95% CI 0,11-0,89).

Yi et al⁶ melakukan studi dengan sampel terbanyak (45 pasien) dibandingkan dua artikel lainnya namun, pada artikel ini didapatkan perbedaan usia yang diuji pada penelitian dengan pasien yang ditemui secara langsung. Penelitian ini menguji anak sebagai subjek penelitian dengan *mean* usia $8,68 \pm 3,51$ di kelompok I (fosinopril dan prednison) dan *mean* usia $8,73 \pm 3,70$ di kelompok II (prednison saja) dimana pasien yang didapatkan adalah pasien dengan usia dewasa sehingga dapat terjadi efek yang berbeda jika dilakukan pada pasien dewasa. Terdapat perbedaan signifikan pada penurunan proteinuria hingga minggu ke-12. Hasil tersebut dapat memperkuat efek ACE inhibitor terhadap penurunan proteinuria pada artikel sebelumnya. Pada penelitian ini subjek yang diuji adalah subjek yang resisten terhadap steroid, hal tersebut juga belum dapat dipastikan pada pasien yang didapatkan. Pada artikel ini hasil yang diperoleh belum dapat digunakan secara klinis pada pasien yang ditemukan secara langsung karena banyak faktor-faktor pembeda pada subjek penelitian artikel dengan pasien. Pada artikel ini ARR dan NNT tidak dapat dihitung karena hasil yang diberikan dalam bentuk rerata ekskresi protein urin total di seluruh kelompok uji.

Penelitian yang dilakukan oleh Kosmadakis et al⁸ termasuk studi *randomized prospective trial* dengan membandingkan lisinopril (ACE inhibitor) dengan losartan (*angiotensin receptor blocker*) dalam menurunkan proteinuria pada pasien sindrom nefrotik. Meskipun demikian, penelitian ini kurang sesuai terhadap pertanyaan klinis. Pada penelitian ini dibandingkan proteinuria setelah menggunakan lisinopril pada akhir masa uji (12

bulan) dengan proteinuria sebelum pengujian (*baseline*). Hasil tersebut dapat digunakan dengan melihat hasil yang dipengaruhi oleh ACE *inhibitor* saja karena pengujian dilakukan di dua kelompok yang berbeda. Penelitian ini menjadi lebih rendah kekuatannya dibandingkan dengan dua artikel sebelumnya karena tidak terdapat kontrol plasebo walaupun juga terdapat hasil yang signifikan antara ekskresi protein urin pada akhir masa uji (12 bulan) yaitu $1,75 \pm 0,64$ g/24 jam dibandingkan dengan *baseline* yaitu $4,82 \pm 1,26$ g/24 jam ($p < 0,0001$). Pada penelitian ini juga tidak dapat dihitung ARR, NNT, dan 95% CI karena data yang disajikan dalam bentuk rerata ekskresi protein total/24 jam.

Kesimpulan

Ketiga artikel yang ditelaah menunjukkan pemberian ACE *inhibitor* dapat mengurangi proteinuria pada pasien dengan sindrom nefrotik dengan artikel acuan terbaik adalah Nosrati et al.⁵ Pada penelitian Nosrati et al⁵ diperoleh ARR 50%, 95% CI 0,11-0,89 dan NNT 1,81; hasil tersebut cukup mendekati karakteristik pasien pada kondisi praktik klinik secara langsung. Dua artikel lainnya memperkuat hasil Nosrati et al⁵ bahwa pemberian ACE *inhibitor* dapat mengurangi proteinuria pada pasien sindrom nefrotik. Hal tersebut menggambarkan bahwa ACE *inhibitor* dapat digunakan pada semua usia mulai dari anak hingga dewasa dengan efek penurunan ekskresi protein urin yang signifikan.

Daftar Pustaka

1. Hull RP, Goldmith DJA. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ*. 2008;336:1185-9.
2. Seigneux S, Martin PY. Management of patients with nephrotic syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:416-22.
3. Kodner C. Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2009;80:1129-34.
4. Prodjosudjadi W. Sindrom nefrotik. Dalam: Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-4. Jakarta: Interna Publishing; 2006.
5. Nosrati SM, Khwaja S, El-Shawawi M, Massry SG. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril on proteinuria of primary renal disease. *Am J Nephrol*. 1997;17:511-7.
6. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ. Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:967-72.
7. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int*. 2001;60:1131-40.
8. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulas C, Tentolouris N, Michail S. Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Scand J Urol Nephrol*. 2010;44:251-6.