

Artikel asli

PERBANDINGAN EFEKTIFITAS ASAM FOLAT DOSIS STANDAR DENGAN DOSIS TINGGI TERHADAP HIPERHOMOSISTEINEMIA PADA GAGAL GINJAL DENGAN HEMODIALISIS REGULER

I Made Gede Darmaja, Ketut Suwitra
Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah Denpasar

ABSTRACT

COMPARISON OF STANDARD DOSE AND HIGH DOSE FOLIC ACID EFFICACY IN REGULARLY HEMODIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA.

Prevalence of hyperhomocysteinemia(HHcy) in regularly hemodialysis chronic kidney disease (RHCKD) is high. HHcy in RHD CKD related to atherosclerosis an increase risk of cardiovascular disease. Increasing 5 $\mu\text{mol/L}$ of Hcy level from 10 $\mu\text{mol/L}$ correlate with increasing 60% cardiovascular risk in male and 80% in female and also increasing 50% risk of stroke both in male and female. Folic acid, vitamin B 12 and vitamin B 6 is needed to decrease Hcy level according homocysteine trialyst lowering collaboration (HTLC), folic acid may decrease the Hcy level by 25%, vitamin B 12 7% but no significance effect of vitamin B 6. Standard dose of folic acid 2-5 mg/day may normalized HHcy in predialysis CKD but most of RHCKD fail to reach normal level. Treatment result of RHCKD before is varied and inconsistent. This study was randomized double blind controlled clinical trial aimed to know whether higher dose of folic acid decreased Hcy greater than standard dose, that using 15 mg/day compare to 5 mg/day of folic acid treatment for 4 weeks RHCKD with hyperhomocysteinemia. Thirty patients were recruited base on exclusion and inclusion criteria and two weeks standardization using 1 mg/day folic acid was performed. Complete blood count, lipid profile, blood sugar, albumin and globulin, BUN, creatinine serum, SGPT/SGOT and Hcy were examined in the beginning of the study and after 4 weeks. Permuted block randomization was done among participant in order to grouping them into 15 mg/day and 5 mg/day folic acid group. Compare means of decreased Hcy in each group as primary outcome was analyzed using student t test, 95% confidence interval (CI) , $p < 0,05$. During study, 15 patients were treated with 15 mg/day folic acid and 13 patients with 5 mg/day folic acid. Increased of Hcy was $1,00 \pm 4,11 \mu\text{Mol/L}$ among 15 mg/day folic acid group ($20,67 \pm 6,69 \mu\text{Mol/L}$ increased to $21,68 \pm 4,59 \mu\text{Mol/L}$) and $1,93 \pm 3,40 \mu\text{Mol/L}$ ($18,77 \pm 5,38$ increased to $21,00 \pm 5,24 \mu\text{Mol/L}$) among 5 mg /day folic acid group, CI 95% -2,03 to 3,88, $p = 0,53$. ANCOVA analyzed of other variables effect such as BMI, blood sugar, age and sex on Hcy level was not found. We conclude that 15 mg/day comparing to 5 mg/day folic acid is not more effective in decreasing Hcy level of regularly hemodialysed patient with hyperhomocysteinemia.

Keywords: regularly hemodialysis chronic kidney disease; hyperhomocysteinemia; 15 mg/day and 5 mg/day dose folic acid.

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah sindrom klinik yang ditandai oleh penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang bersifat menahun dan berlangsung progresif. Bila penurunan LFG kurang

dari 15 ml/menit disebut gagal ginjal, dan pada keadaan ini memerlukan terapi pengganti ginjal.¹ Prevalensi gagal ginjal di Amerika Serikat mendekati setengah juta orang dan membawa angka kematian penyakit kardiovaskuler (PKV) 10-100 kali dari populasi umum.^{2,3}

PKV merupakan penyebab kematian 50% gagal ginjal dengan hemodialisis reguler (GGHD). Faktor risiko tradisional seperti merokok, hipertensi, dislipidemia dan diabetes melitus walaupun prevalensinya besar gagal meramalkan mortalitas dan morbiditas penderita GGHD, sehingga dicari faktor yang lain.^{4,5}

Homosistein (Hcy) merupakan faktor risiko PKV.⁶⁻¹⁰ Dari penelitian epidemiologi ditemukan bahwa kadar Hcy meningkat pada GGHD.¹¹⁻¹³ Penelitian di RS Sanglah dari 26 penderita GGHD kadar rata Hcy 21, 8 mmol/L dan semuanya dengan hiperhomosisteinemia (HHcy),¹⁴ beberapa peneliti lain juga mendapatkan 100 % GGHD dengan HHcy.^{15,16} Peningkatan kadar Hcy dibagi 3 katagori: katagori ringan, sedang dan berat dengan Hcy masing-masing 12-30 $\mu\text{mol/L}$, 31-100 $\mu\text{mol/L}$ dan > 100 $\mu\text{mol/L}$.¹⁷ Peningkatan Hcy 5 $\mu\text{mol/L}$ dari 10 $\mu\text{mol/L}$ berhubungan dengan peningkatan risiko PKV 60% pada laki-laki dan 80% pada wanita, dan risiko strok masing-masing 50%.¹⁸ Penyebab peningkatan Hcy pada gagal ginjal belum jelas apakah karena gangguan metabolisme atau penurunan ekskresi.¹¹

Hcy merupakan asam amino yang mengandung sulfur yang erat hubungannya dengan methionin dan sistein. Hcy dalam tubuh terutama berasal dari proses demetilasi methionin. Dalam berbagai asupan methionin yang sangat bervariasi, kadar Hcy dalam tubuh dipertahankan dalam konsentrasi yang rendah sehingga tidak toksik terhadap sel. Untuk menghindari penimbunan Hcy dalam sel yang berakibat sitotoksik dengan mengubah Hcy menjadi metabolit yang tidak toksik dan mengeluarkan ke sirkulasi darah untuk di oksidasi. Di dalam tubuh ada dua jalur metabolisme Hcy yaitu remetilasi dan transsulfurasi. Jalur remetilasi akan mengubah Hcy kembali menjadi methionin dengan bantuan asam folat dan vitamin B 12 yang masing-masing sebagai *coenzym* dan *cosubstrat*, sedangkan jalur transsulfurasi dengan bantuan vitamin B6 mengubah Hcy menjadi asam amino sistein yang tidak

toksik untuk sel. Jalur remetilasi lebih aktif pada keadaan seseorang puasa, sedangkan jalur transsulfurasi lebih aktif setelah penambahan methionin seperti makan tinggi protein.^{17,18}

Untuk menurunkan kadar Hcy diperlukan asam folat, vitamin B 12 dan Vitamin B 6. Menurut *Homocysteine Lowering Trialist Collaboration* (HTLC) asam folat dapat menurunkan kadar homosisteine 25%, B12 7% dan B6 tidak ada pengaruh yang signifikan. HHcy untuk PGK dapat mencapai kadar normal dengan asam folat dosis standar 2-5 mg/hari, namun pada GGHD mayoritas penderita gagal mencapai normal.^{17,19,20}

Pengobatan HHcy pada GGHD hasilnya bervariasi dan tidak konsisten. Hasil penelitian kadar rata-rata Hcy penderita GGHD di bagian Penyakit Ginjal dan Hipertensi Rumah Sakit Sanglah Denpasar $22,0 \pm 6,4$ mmol/mL, dengan pemberian asam folat 4 mg/hari penurunan kadar Hcy 0%.²¹ Peneliti lain dengan menggunakan asam folat 5 mg/hari mendapatkan penurunan kadar homosisteine masing masing 32,9%, 52,5% dan 36%.²²⁻²⁴ Beberapa penelitian menggunakan asam folat dosis besar (> 5 mg/hari) pada GGHD. Asam folat 10 mg/hari prosentase penurunan Hcy mencapai 36%.²⁴ Penelitian oleh Bostom *et al* dan Billion *et al* dengan dosis asam folat 15 mg/hari prosentase penurunan Hcy masing-masing mencapai 14,8 % dan 46%.^{19,25} Penelitian perbandingan pengobatan HHcy pada penderita hemodialisis dengan *L-folinic acid* dan asam folat dosis masing-masing 20 mg/hari dan 15 mg/hari, prosentase penurunan Hcy masing-masing 22,1% dan 20,7%²⁰ dan penelitian oleh Sunder-Plassman G *et al*.²⁶ prosentase penurunan kadar Hcy pada GGHD dengan asam folat dosis yang sama, 32,1% namun tidak ada yang mencapai normal.

Besarnya dosis asam folat yang diberikan pada HHcy pada GGHD sampai saat ini belum ada kesepakatan.^{18,27} Pada penelitian sebelumnya dengan peningkatan dosis hasilnya bervariasi dan tidak konsisten, dan ada peneliti mendapatkan HHcy pada

GGHD reoprakter terhadap terapi asam folat.¹⁹ Untuk mengetahui dosis asam folat optimal menurunkan HHcy pada GGHD, berikut diteliti perbandingan efektifitas asam folat dosis standar dengan dosis tinggi terhadap HHcy pada GGHD.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan uji klinik acak terkontrol buta ganda (*double blind randomized controlled trial (RCT)*) perbandingan efektifitas asam folat dosis standar dengan dosis tinggi terhadap hiperhomosistemia pada GGHD. Populasi penelitian adalah penderita GGHD dua kali seminggu paling sedikit selama 3 bulan, di unit hemodialisis Divisi Ginjal dan Hipertensi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Sanglah Denpasar.

Yang menjadi sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang tidak memenuhi kriteria eksklusi.

Kriteria eksklusi:

1. Merokok
2. Sirosis hepatis
3. Keganasan
4. Menggunakan obat-obat *metotrexate*, *phentoin* dan *theophyline*.

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus Madiyono *et al.*, 2002:²¹

$Z\alpha$ = Tingkat kepercayaan yang diinginkan $\alpha = 0,05$,
 $Z\beta$ = 80%, $d = 5$, $Sd = 7$.

Sehingga besar sampel menjadi: $= 15,39 = 15$ untuk masing-masing kelompok.

Jumlah sampel $N1 = N2 = 15 + 15 = 30$

Sebagai variabel bebas: asam folat 5 mg dan 15 mg, variabel tergantung: Hcy plasma, variabel kendali: DM, umur dan jenis kelamin akan dikendalikan dengan analisis dan variabel rambang: kelainan genetik dan nutrisi.

Semua penderita hemodialisis 2 kali/minggu yang memenuhi syarat penelitian dilakukan diminta untuk menandatangani *informed consent*. Dilakukan pemeriksaan darah lengkap, *lipid profile*, gula darah, albumin/globulin, BUN dan serum kreatinin dan SGOT/SGPT. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dilakukan standarisasi dengan memberikan asam folat 1 mg/hari selama 2 minggu. Dilakukan randomisasi dengan *permuted block randomisation* dengan komputer. Kode alokasi group A atau B dimasukkan kedalam amplop tertutup dan dibuka sebelum perlakuan dimulai. Untuk mengetahui ketaatan penderita minum obat dilakukan hitung kapsul saat kontrol, dan juga dicatat efek samping yang terjadi. Pemeriksaan Hcy ditentukan dengan FPIA (*fluorescence polarisation immunoassay*). Pemeriksaan Hcy dilakukan pada keadaan puasa sebelum mendapatkan perlakuan, dan akhir minggu ke 4 sebelum dialisis.

Selama 4 minggu kelompok A dan B masing-masing minum asam folat 5 mg/ hari atau 15 mg/hari secara *double blind*, diminum setelah hemodialisis. Asam folat 5 mg atau 15 mg masing-masing dibagi 2 dosis dalam bentuk kapsul dengan ukuran dan warna kapsul sama. Kedua kapsul dipesan pada seorang ahli farmasi untuk membuatnya dan mengkodinya sebagai kapsul A dan kapsul B. Dosis pada kapsul A dan kapsul B tidak diketahui oleh peneliti maupun penderita. Kode obat akan dibuka setelah data dianalisis. Pengobatan rutin meliputi anti hipertensi dan pengikat fosfat dilanjutkan, B12 dan piridoksin dihentikan. Hemodialisis menggunakan *hollowfiber* dengan bufer asetat, kecepatan aliran darah 200 ml/menit. Pada akhir minggu ke 4 sebelum dialisis dilakukan pemeriksaan Hcy. Setiap habis HD tetap dilakukan pemeriksaan berat badan, tinggi badan dan tekanan darah, dan dilakukan penghitungan *Body mass index*. Penderita dilakukan pemutusan penelitian bila tidak dapat mengikuti penelitian karena berhubungan dengan penyakit dasar, atau atas keinginan penderita.

Data dikumpulkan menggunakan formulir khusus untuk setiap penderita. Data ini kemudian dianalisis menggunakan *statistical package social science* (SPSS). Data kadar Hcy dilaporkan dengan mean \pm SD. Dilakukan uji normalitas dengan Saviro Wilk dan ternyata berdistribusi normal. Dihitung rata-rata penurunan Hcy masing masing group, kemudian dibandingkan. Rata-rata penurunan kadar total Hcy dari kadar total Hcy awal dari masing masing kelompok kemudian dibandingkan dan dianalisis dengan uji t *independent*. Dilakukan *adjustment* terhadap variabel umur, jenis kelamin dan diabetes melitus (DM) dengan menggunakan analisis multivariat (ANCOVA). Data-data *outcome primer* dinyatakan dengan beda rerata dan interval kemaknaan (IK) 95%. Tingkat kemaknaan (α) yang diterima pada p (probabilitas) kurang dari 0,05.

HASIL PENELITIAN

1. Karakteristik penderita

Selama penelitian 30 pasien GGHD dimasukkan kedalam penelitian setelah dilakukan kriteria inklusi dan eksklusi, yang terdiri dari kelompok A (mendapat asam folat 15 mg) dan kelompok B (mendapat asam folat 5 mg) dengan jumlah masing masing 15 orang. Data-data karakteristik penderita pada kelompok asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/hari ditunjukkan pada tabel 1.

Didapatkan rata-rata umur kelompok asam folat 15 mg/hari $48,6 \pm 13,0$ tahun dengan umur paling muda dan paling tua masing-masing 29 tahun dan 73 tahun, sedangkan rata-rata umur pada kelompok asam folat 5 mg/hari $54,2 \pm 6,7$ tahun dengan umur paling muda 42 tahun dan paling tua 65 tahun. Semua penderita dengan HD 2 x seminggu dengan rata-rata menjalani HD masing-masing kelompok selama $31,8 \pm 35,5$ bulan dan $32,8 \pm 31,7$ bulan. Mayoritas pendidikan penderita SMA masing-masing 46,7% dan 53,3%. Dari karakteristik penderita tidak dijumpai

perbedaan bermakna antara kelompok asam folat 15 mg dan 5 mg kecuali LDL yaitu $131 \pm 43,8$ dan $100,7 \pm 33,6$ p=0,041.

Kelompok asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/hari menjalani intervensi selama 4 minggu, kelompok asam folat 15 mg/hari semuanya mengikuti intervensi sampai akhir periode penelitian, sedangkan kelompok asam folat 5 mg/hari 13 (86,7%) orang, dan *droup out (DO)* 2 (13,3%) orang, 1 penderita *DO* karena meninggal awal minggu ke 3 mempunyai riwayat penyakit jantung koroner yang kematiannya diduga disebabkan oleh aritmia maligna, dan 1 penderita lagi karena penyakit berat (efusi pleura maligna bilateral yang diduga oleh karena keganasan metastase adenokarsinoma).

Tabel 1. Karakteristik penderita

Karakteristik	Kelompok asam folat 15 mg N= 15	Kelompok asam folat 5 mg N=15	P
Umur (tahun)	48,6 \pm 13,0	54,2 \pm 6,7	0,15
Jenis kelamin			
Laki-laki	8(53,3%)	11(73,3%)	0,45
Perempuan	7(46,7%)	4(26,7%)	
Lama HD (bulan)	31,8 \pm 35,5	32,8 \pm 31,7	0,94
Berat badan (kg):			
Pre HD	54,7 \pm 11,6	58,4 \pm 7,9	0,31
Post HD	51,9 \pm 11,0	55,8 \pm 7,6	0,27
Tekanan darah sistolik:			
Pre HD (mmHg)	132,0 \pm 13,7	138,7 \pm 23,8	0,36
Post HD (mmHg)	146,0 \pm 24,4	146,0 \pm 30,6	1,0
Tekanan darah diastolik:			
Pre HD (mmHg)	85,3 \pm 8,3	83,3 \pm 9,7	0,55
Post HD (mmHg)	77,9 \pm 19,9	82,7 \pm 7,9	0,40
Hemoglobin (g/dL)	7,4 \pm 1,1	7, 1 \pm 0,9	0,40
WBC (10^3 /u/L)	7,0 \pm 1,7	7,7 \pm 1,9	0,29
Albumin (gr/dL)	3,6 \pm 0,4	3,6 \pm 0,3	1,0
Globulin (gr/dL)	3,9 \pm 0,6	4,1 \pm 0,6	0,39
SGOT (IU/L)	25,2 \pm 11,9	26,9 \pm 12,5	0,70
SGPT (IU/L)	25,1 \pm 12,3	27,4 \pm 5,9	0,66
Kolesterol total (gr/dL)	185,0 \pm 37,1	172,3 \pm 47,5	0,42
Trigliserida (gr/dL)	145 \pm 43,9	155,6 \pm 106,9	0,74
HDL (gr/dL)	41,5 \pm 13,7	47,5 \pm 22,1	0,38
LDL (gr/dL)	131 \pm 43,8	100,7 \pm 33,6	0,41

2. Faktor yang menentukan kadar Hcy

Faktor faktor yang ikut menentukan kadar Hcy penderita penderita HD ditunjukkan pada tabel 2. Didapatkan semua penderita HD mendapatkan suplemen vitamin B6, B12 dan asam folat, saat penelitian suplemen ini dihentikan kecuali asam folat 1 mg/hari untuk standarisasi. Tidak ada penderita yang menggunakan obat metotrexat, penitoin dan teopilin juga tidak ada yang merokok. Tidak ada penderita

sirosis hepatis. Penderita GGHD yang disebabkan oleh diabetes melitus ada 6 orang masing-masing kelompok 3 orang, tidak ada menggunakan obat-obat hipoglikemia.

Tabel 2. Faktor determinan homosistein

Variabel	Kelompok asam folat 15	Kelompok asam folat	P
	mg/hari	5 mg/hari	
	N: 15	N: 15	
Gula darah puasa(mg/dL)	98,5±21,2	95,1±16,8	0,62
BMI (kg/m ³)	20,7±3,6	21,4±1,9	0,50
BUN (mg/dL)	80,5±23,5	80,6±18,7	0,99
Serum kreatinin (mg/dL)	14,4±4,5	13,9±2,8	0,67

Dari data data gula darah, BMI, BUN dan serum kreatinin tidak dijumpai perbedaan bermakna pada kelompok asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/hari.

3. Kadar Hcy sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/hari

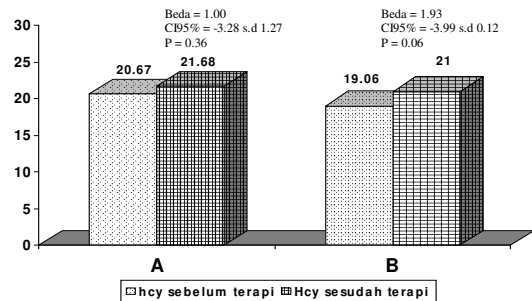
Dijumpai peningkatan ringan dan sedang pada penelitian ini. Pada kelompok asam folat 15 mg masing-masing 14 orang (93,3%) dan 1 orang (6,7%) dan kelompok asam folat 5 mg masing-masing 14 orang (93,3%) dan 1 orang (6,7%) Dibandingkan dengan kadar Hcy awal dari 15 penderita kelompok asam folat 15 mg per hari 12 penderita (80%) kadarnya meningkat dan 3 orang (20%) menurun, sedangkan pada kelompok asam folat 5 mg dari 13 penderita ada 10 orang (76,9%) kadar Hcy meningkat dan yang menurun ada 3 orang (23,1%).

Sebelum dilakukan uji statistik dilakukan uji normalitas pada kadar Hcy dengan analisis Shapiro-Wilk pada kelompok asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/hari didapatkan nilai p masing-masing 0,27 dan 0,72. Nilai $p > 0,05$ sebaran data dikatakan normal. Dengan analisis uji t berpasangan untuk menganalisis perubahan kadar Hcy sebelum dan setelah masing masing kelompok didapatkan: pada kelompok asam

folat 15 mg didapatkan kecendrungan peningkatan kadar Hcy sebesar $1,00 \pm 4,11 \mu\text{M/L}$ dari kadar $20,67 \pm 6,69 \mu\text{M/L}$ sebelum terapi menjadi $21,68 \pm 4,59 \mu\text{M/L}$ setelah terapi namun secara statistik peningkatan ini tidak bermakna (95% CI $-3,28$ s/d $1,27$ $p=0,36$). Pada kelompok asam folat 5 mg didapatkan peningkatan yang tidak bermakna kadar Hcy yang lebih besar yaitu $1,9 \pm 3,4 \mu\text{M/L}$ dari kadar Hcy $19,06 \pm 5,68 \mu\text{M/L}$ sebelum terapi menjadi $21,0 \pm 5,24 \mu\text{M/L}$ setelah terapi (95% CI $-3,99$ s/d $0,12$, $p=0,06$). Untuk lebih jelas lihat tabel 3 dan gambar 6.

Tabel 3. Kadar homosistein sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/hari

Kelompok asam folat 15 mg					Kelompok asam folat 5 mg				
Kadar Hcy sebelum intervensi	Kadar Hcy sesudah intervensi	Selisih Hcy	IK 95%	p	Kadar Hcy sebelum intervensi	Kadar Hcy sesudah intervensi	Selisih Hcy	IK 95%	p
20.67	21.68	-1.00	-	0.36	19.06	21.00	-1.93	-	0.06
±	±	±	3.28		±	±	±	3.99	
6.69	4.59	4.11	s.d		5.68	5.24	3.40	s.d	
			1.27					0.12	



Gambar 1. Grafik batang kadar Hcy sebelum dan sesudah terapi antara kelompok asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/hari

Dilakukan uji t independent untuk menganalisis beda rerata kadar Hcy antara kelompok asam folat 15 mg/hari dengan asam folat 5 mg/hari.

Pada kelompok asam folat 15 mg/hari didapatkan peningkatan Hcy sebesar $1,00 \pm 4,11 \mu\text{Mol/L}$ dari kadar $20,67 \pm 6,69 \mu\text{Mol/L}$ sebelum terapi menjadi $21,68 \pm 4,59 \mu\text{Mol/L}$ setelah terapi. Pada kelompok asam folat 5 mg/hari didapatkan peningkatan kadar Hcy yang lebih besar yaitu $1,93 \pm 3,40 \mu\text{Mol/L}$ dari kadar $18,77 \pm 5,38 \mu\text{Mol/L}$ sebelum terapi menjadi $21,00 \pm 5,24 \mu\text{Mol/L}$ setelah terapi. Didapatkan perbedaan selisih kadar Hcy kelompok asam folat 15 mg lebih kecil $0,93 \mu\text{Mol/L}$ dibandingkan kelompok asam folat 5 mg/hari (berturut-turut $1,00 \pm 4,11 \mu\text{Mol/L}$ dengan $1,93 \pm 3,40 \mu\text{Mol/L}$), IK 95% -2,03 s/d 3,88 dan $p= 0,53$. Karena IK mencakup nilai 0 dan $p > 0,05$ menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok asam folat 15 mg/hari dengan asam folat 5 mg/hari. Untuk lebih jelas lihat tabel 4.

Tabel 4. Beda rerata antara perlakuan kelompok asam folat 15 mg/hari dan kelompok asam folat 5 mg/hari terhadap kadar Hcy.

Variabel	Kelompok asam folat 15 mg/hari	Kelompok asam folat 5 mg/hari	Beda rerata	IK 95%	P
Hcy sebelum intervensi ($\mu\text{Mol/L}$)	20,67±6,69	18,77±5,38	1,90	-2,63s/d6,45	0,39
Hcy setelah intervensi ($\mu\text{Mol/L}$)	21,68±4,59	21,00±5,24	0,68	-3,14s/d4,49	0,72
Selisih Hcy ($\mu\text{Mol/L}$)	-1,00±4,11	-1,93±3,40	0,93	-2,03s/d3,88	0,53

4. Pengaruh beberapa variabel terhadap penurunan kadar Hcy setelah perlakuan

Dengan analisis ANCOVA dilakukan *adjustment* peranan faktor faktor seperti BMI, kadar gula darah puasa, umur, jenis kelamin terhadap kadar Hcy. Asam folat 15 mg dan 5 mg terhadap kadar Hcy

selama 4 minggu hasilnya tetap tidak bermakna ($F = 0,28$; $p=0,868$). Kecuali kadar Hcy awal berhubungan bermakna dengan penurunan kadar Hcy, $p=0.001$. seperti ditunjukkan pada tabel 4.

Tabel 5. Pengaruh beberapa variabel terhadap penurunan kadar Hcy setelah perlakuan

Variabel	F	P
BMI (kg/m^2)	3,1	0,092
Kadar Hcy awal	14,8	0,001
Gula darah puasa	1,8	0,196
Umur	0,005	0,944
Jenis kelamin	0,000	0,985
Kelompok asam 15 mg dan 5 mg	0,28	0,868

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan perubahan kadar Hcy yang bermakna pada kelompok asam folat 15 mg/hari dan kelompok asam folat 5 mg/hari. Dengan analisis ANCOVA dilakukan *adjustment* terhadap faktor-faktor BMI, kadar gula darah puasa, umur dan jenis kelamin terapi asam folat 15 mg/hari dan 5 mg/ hari tetap tidak bermakna. Dari hasil ini menunjukkan bahwa dibandingkan dengan asam folat 5 mg/hari, asam folat 15 mg/hari tidak lebih efektif untuk menurunkan HHcy pada GGHD. Dibandingkan dengan beberapa penelitian sebelumnya walaupun pada penelitian ini kadar Hcy meningkat namun baik penelitian sebelumnya maupun penelitian ini selisih kadar Hcy sebelum dan sesudah intervensi tidak bermakna.

Beberapa penelitian dilakukan sebelumnya mengenai dosis asam folat pada penderita GGHD menunjukkan penurunan kadar Hcy yang bervariasi dan tidak konsisten, dan ada peneliti mengatakan HHcy pada GGHD refrakter terhadap asam folat. Dengan asam folat 4mg/hari²¹ tidak ada perubahan kadar Hcy awal penelitian dengan akhir penelitian. Dengan asam folat 5 mg/hari masing-masing

mendapatkan penurunan kadar Hcy 32,9%, 52,5% dan 36% dari kadar Hcy awal penelitian,²²⁻²⁴ asam folat 10 mg/hari mendapatkan penurunan kadar Hcy 36% dari awal penelitian,²⁴ asam folat 15 mg/hari mendapatkan penurunan kadar Hcy 14%, 46%, 20,7% dan 32,1% dari awal penelitian.^{19,20,25,26} Asam folat *megadose* (30 mg/hari dan 60 mg/hari), juga dapat diteliti pada GGHD, masing-masing mendapatkan penurunan kadar Hcy 29,9% dan 37,8% dari kadar Hcy awal penelitian, tidak ada perbedaan bermakna penurunan kadar Hcy dibandingkan dengan dosis 15 mg/hari ($p=0,1433$ dan $0,28$).²⁶

Pada penelitian ini pada kelompok asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/hari dijumpai kadar Hcy yang lebih tinggi dari kadar sebelumnya masing-masing 12 orang (80%) dan 10 orang (76,9%), secara keseluruhan 22 orang (78,6%). Peningkatan kadar Hcy setelah intervensi juga didapatkan pada penelitian sebelumnya,²⁶ yaitu dari 144 penderita GGHD dengan HHcy 120 orang dan kadar Hcy normal 24 orang, dijumpai peningkatan kadar Hcy dari kadar awal masing-masing 9 orang (7,5%) dan 12 orang (50%), secara keseluruhan dijumpai kadar Hcy meningkat dari kadar awal 14, 6% (21 orang).

Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya di RS Sanglah²¹ dengan asam folat 4 mg/hari 2 minggu setelah pengobatan terjadi peningkatan yang tidak bermakna kadar Hcy 0,2 $\mu\text{Mol/L}$ dari 20,8 $\mu\text{Mol/L}$ menjadi 21,0 $\mu\text{Mol/L}$, dan 4 minggu setelah pengobatan terjadi penurunan kadar Hcy 0,3 $\mu\text{Mol/L}$ menjadi 20,5 $\mu\text{Mol/L}$. Pada penelitian kami dengan asam folat 15 mg/hari dan asam folat 5 mg/ hari ditemukan peningkatan tidak bermakna masing-masing 1,00 $\mu\text{Mol/L}$ dan 1,93 $\mu\text{Mol/L}$ (IK 95% -2,03 s/d 3,88, $p = 0,52$).

Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya di luar negeri pada penelitian ini tampak respon terapi asam folat terhadap HHcy pada GGHD terbatas. Penyebab secara pasti tidak diketahui kemungkinan beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain: hambatan *cysteinesulfinic acid (CSA) decarboxylase*

yang menyebabkan akumulasi CSA, polimorfisme gen MTHFR 677 TT, CC dan CT, dan penyebab lain yang belum diketahui.

Hambatan pada CSA *decarboxylase*. CSA *decarboxylase* mengubah *cysteinesulfinic acid* menjadi taurin. Hipotesis pada GGHD dengan HHcy terjadi hambatan CSA *decarboxylase* sehingga kadar CSA menetap setelah HD. Ditemukan peningkatan CSA pada GGHD setelah pengobatan dengan asam folat 15 mg dan Vit B6 200 mg dan menetap setelah HD ini menunjukkan bahwa terjadi gangguan pada enzim-enzim transsulfurasi yang memerlukan vitamin B 6 seperti CBS, *cystathionase* dan CSA *decarboxilase*.²⁸

Polimorfisme gen MTHFR 677TT genotype CC atau CT pada penderita GGHD. Billion *et al* mendapatkan Polimorfisme gen MTHFR CC,CT dan TT masing-masing 37%, 49% dan 14% dari 51 penderita GGHD yang diteliti dan Plassman *et al*.²⁶ mendapatkan masing-masing 41,2%, 41,2% dan 17,6% dari 148 penderita GGHD. Variasi genetik ini mempengaruhi remetilasi Hcy sehingga akan mempengaruhi kadar Hcy awal dan Hcy akhir penelitian. Pada penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan variasi genetik ini. Ada dua penelitian menganalisis hubungan *polimorfisme* MTHFR pada GGHD: pertama pasien homosigot TT kadar Hcy lebih mudah mencapai normal dari pada *genotype* CC dan CT $p=0,025$. Penelitian kedua pada keadaan awal kadar Hcy lebih tinggi pada genotype TT tetapi setelah akhir penelitian kadar Hcy sama pada ketiga genotype.^{25,29}

Kadar Hcy plasma awal merupakan *independent predictor* terhadap respon terapi asam folat.²⁶ Pada penelitian ini ditemukan juga bahwa kadar Hcy awal menentukan keberhasilan terapi asam folat pada GGHD, pada kadar Hcy awal yang tinggi respon terapi asam folat baik ($p=0,001$). Penyebab tidak diketahui dengan pasti kemungkinan ada hubungannya dengan *polimorfisme* homosigot TT karena kadar Hcy awal tinggi dan setelah mendapat

terapi asam folat kadar Hcy hampir sama pada ketiga *genotype*.^{25,26,29}

Disamping itu perlu mengukur kadar asam folat plasma sebelum dan setelah intervensi untuk mengetahui absorpsi asam folat dan menghitung kadar SAM dan SAH. Peningkatan rasio SAM dan SAH setelah pemberian asam folat menunjukkan perbaikan jalur remetilasi. Dari penelitian sebelumnya dengan memberikan 5-MTHF (bentuk aktif dari asam folat) menyebabkan peningkatan SAM, sehingga rasio SAM dan SAH meningkat yang mana menunjukkan perbaikan metilasi pada penderita uremik.³⁰ Sayangnya pada penelitian ini parameter-parameter diatas karena alasan biaya tidak dikerjakan.

Peranan nutrisi pada kadar Hcy pada GGHD. Pada penderita GGHD tidak ada hubungan antara nutrisi dengan kadar Hcy plasma seperti yang ditunjukkan oleh penelitian Billion *et al.*²⁵ dari 51 penderita GGHD pada keadaan basal tanpa mendapat suplemen vitamin ditemukan kadar asam folat dan vitamin B12 serum normal masing-masing 90% dan 94% tetapi semuanya dengan HHcy. Penelitian lain oleh Plassman *et al.*²⁶ rata-rata kadar asam folat plasma pada awal penelitian pada penderita GGHD normal (kadar folat plasma normal 5-30 ng/ml) namun kadar Hcy plasma semuanya meningkat. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan asam folat plasma, dan asam folat plasma masing-masing kelompok dianggap sama.

Terapi kombinasi asam folat dengan *methylcobalamin* pada HHcy pada GGHD menghasilkan penurunan Hcy yang lebih baik. Penelitian sebelumnya terapi kombinasi untuk mengobati HHcy pada GGHD dengan membandingkan asam folat 4 mg/hari dan kombinasi asam folat 4 mg/hari dengan *methylcobalamin* injeksi 1000 µg selama 4 minggu di RS Sanglah Denpasar, hasilnya hanya pada kelompok dengan terapi tambahan *methylcobalamin* saja mengalami penurunan Hcy bermakna $p=95\%$ CI 0,9 s/d 5,1.²¹ Penelitian lainnya dengan kombinasi asam folat 15 mg/hari dan 500 mg

methylcobalamin injeksi dibandingkan dengan asam folat 15 mg mendapatkan penurunan kadar Hcy mencapai kadar normal (< 12 ng/mL) untuk semua pasien (57,4% berbanding 17,3%).¹⁶

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa: asam folat 15 mg/hari selama 4 minggu tidak menghasilkan penurunan kadar Hcy yang berbeda bermakna dibandingkan asam folat 5 mg/hari pada GGHD. Perlu penelitian lebih lanjut apakah dengan HD adekuat (KT/V $>1,8$) dengan HD 2x per minggu menghasilkan penurunan kadar Hcy yang lebih banyak dengan terapi asam polat 15 mg/hari dibandingkan dengan asam polat 5 mg/hari pada GGHD.

DAFTAR RUJUKAN

1. Susalit E. Rekomendasi baru penatalaksanaan penyakit ginjal kronik. Penyakit ginjal kronik dan glomerulopati: aspek klinik dan patologi, dan pengelolaan hipertensi saat ini. JNHC 2003;1-10.
2. Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL, Mccann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2004;15:420-6.
3. Francis ME, Eggers PW, Hostetter TH, Briggs JP. Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. Kidney International 2004;66:303-12.
4. Austen SK, Coombes JS, Fassett RB. Homocysteine and cardiovascular disease in renal disease. Nephrology 2003;8:285-95.
5. Ma KW, Green EL, and Raij L. Cardiovascular risk factor in chronic renal failure and

- haemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 1992;19:505-13.
6. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998;97:138-41.
 7. Booth GL, Wang EEL. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ* 2000;163:21-9.
 8. Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:134-7.
 9. Eberhardt RT, Localso J. Homocysteine and endothelial dysfunction. In: Robinson K, editor. *Homocysteine and vascular disease*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000.p.371-87.
 10. Jacobsen DW. Biochemistry and metabolism. In: Robinson K, editor. *Homocysteine and vascular disease*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000.p.15-39.
 11. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:891-900.
 12. Hultberg B, Andersson A, Arnadottir M. Plasma homocysteine in renal failure, diabetes mellitus, dan alcoholism. In: Graham I, Refsum H, Rosenberg IH, Ueland PM, editors. *Homocysteine metabolism: from basic science to clinical medicine*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1997.p.137-43.
 13. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Hiperhomocysteinemia predicts outcomes in Haemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;61:609-14.
 14. Loekman JS, Raka Widiana IG, Suwitra K, Sudana IW. Homocysteine profile in chronic renal failure. In: Kalim H, editors. *Homocysteine in vascular disease. Results of studies on homocysteine in Indonesia*. Denpasar: Homocysteine study group; 2003.p.49-53.
 15. Kunz K, Petitjean P, Lisri M, Chantrel F, Koehl C, Wiesel ML, Cazenave JP, Moulin B, Hannedouche TP. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic haemodialysis patient: is the homocysteine the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1934-42.
 16. Koyama K, Usami T, Takenchi O, Morosumi K, Kimura G. Efficacy of methylcobalamin on lowering total homocysteine plasma concentrations in hemodialysis patients receiving high dose folic acid supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:916-22.
 17. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2181-9.
 18. Snavelly J. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: is treatment necessary? *Nephrology nursing journal* 2002;29:155-62.
 19. Bostom AG, Shemin D, Bagley P, Massy ZA, Zanabli A, Christopher K, Spiegel P, Jacques PF, Dworkin L, Selhub J. Controlled comparison of L-5-methyltetrahydrofolate versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Circulation* 2000;101:2829-32.
 20. Yango A, Shemin D, Dworkin L, Jacques PF, Selhub J, Bostom AG. Controlled comparison of L-Folinic acid versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Circulation* 2001;103:1367-8.

21. Raka W, Suwitra K, Loekman JS, Sudhana IW, Sutarka IW. The effect of methylcobalamin to homocysteine level in end stage renal failure patient with regular hemodialysis. Denpasar: Division of Nephrology and Hipertension Departement of Medicine Medical Faculty University of Udayana Bali; 2003.
22. Arnadottir M, Brattstrom L, Simonsen O, Thysell H, Hultberg B, Andersson A, Nilsson-Ehle P. The effect of high dose pyridoxine an folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dyalisis patients. Clin Nephrol 1993;40:236-40.
23. Janssen MJFM, van Guldener C, De Jong GMT, van den Berg M, Stehouwer CDA, Donker AJM. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in dyalisis patients. Miner Electrolite Metab 1996;22:110-14.
24. Arnadottir M, Gudnason V, Hultberg B. Treatment with different doses of folic acid in haemodialysis patient: effect on folate distribution and aminothioli concentrations. Nephrol Dial Transplant 2000;15:524-8.
25. Billion S, Tribout B, Cadet E, Quinsec C, Rochette J, Wheatley P and Bataille P. Hyperhomocysteinemia, folate and vitamin B12 in unsupplemented haemodialysis patients: effect of oral therapy with folic acid and vitamin B12. Nephrol Dial Transplant 2002;17:455-61.
26. Plassmann GS, Fodinger M, Buchmayer H, Papagiannopoulos M, Wojcik J, Kletzmayer J, Enzenberger B, Janata O, Winkelmayr WC, Paul G, Auinger M, Barnas U. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. Results of the vienna multicenter study. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1106-1116.
27. Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, DuellPB, Hess DL, Gluckman RA, et al. The effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolete reductase genotypes. Arteriscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1157-62.
28. Suliman ME, Divino Filho JC, Barany P, Anderstam B, Linholm B, Bergstrom J. Effect of high dose folic acid and and pyridodoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids inhemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999;10:1287-96.
29. Tremblay R, Bonnardeaux A, Geadah D et al. Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: effects of 12 month supplementation with hidrosoluble vitamins. Kidney int 2000;58:851-8.
30. Perna AF, Ingrosso D, Galletti P, Brunone M, Zappia V. Metabolic consequences of folate iduceced reduction of hyperhomocysteinemia in uremia. J Am Soc Nephrol 1997;8:1899-905.