

Artikel asli

**PENGARUH SPIRONOLAKTON  
SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN *ACE INHIBITOR* DAN/ATAU *ANGIOTENSIN RECEPTOR  
BLOCKERS* TERHADAP ALBUMINURIA  
PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK PRADIALITIK  
STUDI KLINIS ACAK TERKONTROL BUTA GANDA**

Yuriawantini, Ketut Suwitra, I Gde Raka Widiyana,  
Jodi Sidharta Loekman, Wayan Sudhana, Yenny Kandarini  
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar  
e-mail: inengah.sudarsana@cp.co.id

ABSTRACT

EFFECT OF SPIRONOLACTONE AS ADDITIONAL THERAPY WITH ACE INHIBITORS AND/OR ANGIOTENSIN  
RECEPTOR BLOCKERS TO ALBUMINURIA IN PRADIALYTIC CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENS  
A RANDOMIZED DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED STUDY

Recently studies suggest that aldosterone contributes to progressive kidney disease. This has raised the possibility of using aldosterone antagonist in CKD. To evaluate effects of spironolactone 25 mg/day on albuminuria in CKD patients, thirty CKD patients were enrolled in randomized double blind placebo controlled study. Permuted block randomization was done to receive spironolactone 25 mg/day or placebo as control in addition to ACE inhibitors and/or ARBs. Albuminuria and blood pressure were examined at baseline and 12 weeks. Albuminuria was measured as urinary albumin:creatinine ration and compared as primary out come. During this study 15 patient were received conventional therapy and spironolactone 25 mg/day and 15 patient were received placebo. One of patient dropped-out after 4 weeks due to hiperkalemia in spironolactone group and one of patient in the control group lost to follow-up. After 12 weeks of therapy, in spironolactone group albuminuria was decreased from 510 (180.0 – 798.0) to 254.0 (40.3 – 491.8) mg/g, MD, 187.0 (29.0 – 332.3) mg/g,  $p= 0.035$  and in control group from 804.0 (52.0 – 1126.0) to 637.0 (99.0 – 1098.8) mg/g MD -10.5 (-186.5-86.0) mg/g,  $p= 0.490$ . There was significant difference of decreament of albuminuria in both groups ( $Z=-0.69$ ,  $p=0.046$ ). There were no statistically different of serum potassium levels and blood pressure in both groups after treatment. Baseline aldosterone levels were not significantly correlated with albuminuria ( $r = -0.128$ ,  $p = 0.499$ ). As Conclusion in this study is spironolactone reduces albuminuria in pradialytic CKD patients.

Keywords : Albuminuria, spironolactone, CKD pradialysis, ACE inhibitors, ARBs

PENDAHULUAN

Meningkatnya prevalensi penyakit ginjal kronik banyak dikaitkan dengan meningkatnya sindrom

metabolik dan diabetes melitus. Di Amerika Serikat berdasarkan data dari *K/DOQI* didapatkan 8,3 juta orang menderita penyakit ginjal kronik yang didasarkan atas penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 mL/menit/

1,73 m<sup>2</sup> dan sekitar 11,2 juta orang mempunyai proteinuria yang menetap dengan LFG yang normal atau menurun ringan.<sup>1,2</sup>

Dalam dekade terakhir ini semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa *outcome* yang buruk dari penyakit ginjal kronik seperti gagal ginjal, penyakit kardiovaskular dan kematian dapat dicegah dan dihambat dengan deteksi dini. Pemeriksaan penyaring sederhana seperti pemeriksaan serum kreatinin dan albuminuria dapat dilakukan sebagai deteksi dini untuk mengenal pasien yang berisiko sehingga dapat diobati dan dihambat perkembangan penyakitnya.<sup>2,3</sup>

Albuminuria merupakan pertanda adanya proses kerusakan ginjal. Tetapi saat ini semakin banyak penelitian yang membuktikan bahwa albuminuria juga merupakan faktor risiko yang penting dari perburukan penyakit ginjal kronik baik pada DM maupun bukan DM dan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien dengan penyakit ginjal kronik. Jumlah albumin yang dikeluarkan melalui urin berkorelasi dengan besarnya penurunan laju filtrasi glomerulus.<sup>4</sup>

Suatu studi menunjukkan bahwa bila sel-sel epitel tubulus proksimal dikultur dalam media yang berisi albumin dengan konsentrasi 10 mg/mL dijumpai peningkatan kolagen tipe IV, fibronektin dan laminin bila dibandingkan dengan kontrol. Dengan demikian albuminuria bukan hanya menjadi indikator beratnya penyakit tetapi juga merupakan pemicu penurunan fungsi ginjal.<sup>4,5</sup> Hambatan sistem renin angiotensin aldosteron oleh *Angiotensin Converting Enzym inhibitor* (ACEI) atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) terbukti dapat memperbaiki albuminuria dan menghambat perburukan fungsi ginjal.<sup>1,6</sup> Terapi dengan ACE inhibitor atau ARB pada awalnya dapat menekan aldosteron plasma. Tetapi setelah pemakaian yang lama terjadi *aldosterone escape phenomena* yang diduga oleh karena ACE inhibitor atau ARB tidak dapat menekan secara komplet sintesis aldosteron akibatnya kadar

aldosteron plasma akan kembali ke kadar sebelum terapi. *Aldosterone escape phenomena* ini terjadi 20% pada pasien dengan gagal jantung dan 40% pada pasien dengan penyakit ginjal kronik. Akibat penting dari fenomena ini adalah meningkatnya albuminuria dan terjadi perburukan fungsi ginjal yang lebih cepat.<sup>6,7</sup>

Aldosteron merupakan produk akhir dari sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS), belakangan ini banyak menarik perhatian karena aldosteron merupakan mediator penting dari penyakit ginjal dan kardiovaskuler. Saat ini makin banyak bukti bahwa aldosteron berperan langsung terhadap penyakit ginjal dan kardiovaskuler melalui proses inflamasi, fibrosis dan nekrosis pada jaringan seperti jantung, otak dan ginjal. Pemakaian antagonis aldosteron dapat meningkatkan harapan hidup pada pasien-pasien dengan penyakit ginjal kronik.<sup>8-10</sup> Laporan pertama tentang pemakaian antagonis aldosteron untuk menurunkan albuminuria pada pasien penyakit ginjal kronik dipublikasikan oleh Crysostomau *et al.*<sup>4</sup> pada tahun 2001. Mereka meneliti 8 pasien dengan albuminuria yang telah mendapat terapi ACE inhibitors. Pemberian spironolakton 25 mg selama 1 bulan dapat menurunkan albuminuria 54%. Pada pasien ini juga terjadi penurunan tekanan darah dan hal ini diduga ikut berperan terhadap terjadinya perbaikan albuminuria. Sato *et al.*<sup>8</sup> meneliti efektivitas spironolakton pada 13 pasien diabetik nefropati yang mengalami *aldosterone escape phenomena* setelah pemakaian yang lama dari ACE inhibitors. Setelah pemberian spironolakton 25 mg selama 24 minggu didapatkan penurunan yang bermakna dari albuminuria dari 389 ± 109 g/mg serum kreatinin menjadi 233 ± 89 g/mg serum kreatinin. Diduga selama periode *aldosterone escape phenomena* terjadi hambatan yang tidak komplet dari sistem renin angiotensin aldosteron sehingga kadar aldosteron kembali tinggi ke kadar sebelum terapi. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Chrysostomou sebelumnya, pada pasien yang diteliti oleh Sato *et al.*<sup>8</sup> tidak disertai dengan penurunan tekanan darah. Kemudian Sato *et al.*<sup>8</sup> juga

melakukan penelitian pada 32 pasien PGK dengan albuminuria yang telah mendapat terapi ACE *inhibitors* selama 10 bulan. Setelah mendapat terapi tambahan spironolakton 25 mg selama 12 minggu didapatkan penurunan albuminuria yang bermakna dan penurunan ini didapatkan lebih besar pada pasien dengan diabetes. Penelitian yang dilakukan oleh Bianchi *et al.*<sup>1</sup> pada 42 pasien penyakit ginjal kronik non diabetik dengan LFG 20 ml/menit – 138ml/menit yang telah diterapi dengan ACE *inhibitors* atau ARB sekurang-kurangnya satu tahun, menunjukkan penurunan albuminuria yang bermakna (dari  $2,09 \pm 0,16$  gr/hari menjadi  $1,05 \pm 0,08$  gr/hari) setelah terapi dengan spironolakton 25 mg selama 2 bulan. Pemberian spironolakton pada penelitian ini tidak berpengaruh terhadap tekanan darah.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan uji klinik acak terkontrol buta ganda [*double blind randomize placebo controlled trial* (RCT)] untuk mengevaluasi pengaruh spironolakton 25 mg/hari sebagai terapi tambahan ACE *inhibitors* dan/atau ARBs terhadap albuminuria pada penderita penyakit ginjal kronik pradiolitik.

Pengunjung poliklinik ginjal dan hipertensi penyakit dalam RSUP Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak masuk kriteria eksklusi, diambil secara random konsekutif dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok A dan B dengan *permuted block randomization*. Selama 12 minggu kelompok A dan B masing-masing mendapat terapi standar yaitu ACE *inhibitors* dan / atau ARBs ditambah spironolakton 25 mg atau plasebo secara *double blind*. Spironolakton 25 mg dan plasebo dibuat dalam bentuk kapsul dengan ukuran dan warna yang sama. Kedua kapsul dipesan pada seorang ahli farmasi untuk membuatnya dan mengkodinya sebagai kapsul A dan B dimana peneliti maupun penderita tidak mengetahui isinya. Kode obat akan dibuka setelah data dianalisis.

Terapi rutin lain seperti anti hipertensi selain ACE *inhibitors* dan ARBs, asam folat tetap dilanjutkan. Aldosteron plasma di periksa pada awal penelitian dengan menggunakan kit *Coat-A-Count Aldosterone*. Albuminuria diperiksa dengan metode ACR pada awal penelitian dan setelah 12 minggu periode penelitian selesai dan dibandingkan diantara kedua kelompok. Laju filtrasi glomerulus (LFG) dihitung dengan *Cockcroft-Gault*, profil lipid dan gula darah diperiksa pada awal penelitian. Kadar kalium plasma dipantau setiap 4 minggu.

Kepada penderita dan keluarga yang mendampingi dijelaskan kemungkinan terjadinya efek samping dan reaksi obat yang tidak diinginkan seperti reaksi anafilaksis. Penderita akan dikeluarkan dari penelitian bila tidak dapat mengikuti penelitian karena berhubungan dengan penyakit dasar, efek samping obat seperti kadar kalium plasma  $> 5,5$  meq/L, ketaatan minum obat  $< 80\%$  atau atas kemauan sendiri.

## HASIL

Selama penelitian 30 pasien PGK pradiolitik diikutkan kedalam penelitian setelah dilakukan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel terdiri dari 2 kelompok yaitu kelompok A mendapat terapi standar ditambah spironolakton 25 mg/hari sedangkan kelompok B mendapat terapi standar dan plasebo. Data-data karakteristik penderita pada kelompok spironolakton dan plasebo ditunjukkan pada tabel 1.

Didapatkan rata-rata umur pada kelompok spironolakton 25 mg/hari  $56,8 \pm 8,6$  tahun sedangkan rata-rata umur pada kelompok plasebo  $54,3 \pm 5,6$  tahun. Semua pasien yang ikut dalam penelitian ini sudah mendapat terapi standar yaitu ACE *inhibitors* dan/atau ARBs lebih dari 6 bulan. Dari 30 orang yang ikut dalam penelitian ini 13 pasien mendapat terapi ACE *inhibitors* saja (6 orang kelompok A dan 7 orang kelompok B), 2 orang mendapat terapi ARBs saja masing-masing 1

orang dari kelompok A dan B. Terapi ACE inhibitors dikombinasi dengan antihipertensi golongan lain didapatkan pada 13 pasien (7 orang kelompok A dan 6 orang kelompok B), sedangkan kombinasi ARBs dengan antihipertensi golongan lain didapatkan pada 1 orang pasien saja dari kelompok A. Dari karakteristik penderita tidak dijumpai perbedaan bermakna antara kelompok spironolakton 25 mg/hari dan plasebo.

Tabel 1. Data karakteristik penderita

Variabel	Kelompok Terapi Standar + Spironolakton 25 mg/hr (N=15)	Kelompok Terapi Standar + Plasebo (N=15)
	Rerata ±SB, Median (Rentang Interkuartil)	Rerata ±SB, Median (Rentang Interkuartil)
Umur (tahun)	56,8 ± 8,6	54,3 ± 5,6
Jenis Kelamin		
Laki-laki	8 (40%)	12 (60%)
Perempuan	7 (70%)	3 (30%)
IMT	25,1 ± 3,8	26,7 ± 4,0
TD sistolik (mmHg)	139,3 ± 19,8	145,7 ± 15,9
TD diastolik (mmHg)	80 (80,0 – 90,0)	90,0 (80,0 – 90,0)
Gula darah puasa (mg/dL)	101,0 (90,0 – 123,0)	113,0 (97,0 – 142,0)
GD 2 JSM (mg/dL)	151,4 ± 75,8	188,9 ± 73,4
CCT	49,3 ± 21,9	58,9 ± 14,9
Kolesterol total (mg/dL)	201,6 ± 36,3	208,5 ± 49,9
Trigliserida (mg/dL)	89,0 (57,0 – 148,0)	152,0 (75,0 – 252,0)
HDL (mg/dL)	46,4 ± 14,4	40,6 ± 12,9
LDL (mg/dL)	131,7 ± 31,3	127,6 ± 34,3
Albuminuria (mg/g kreatinin)	510 (180,0 – 798,0)	804,0 (52,0 – 1126,0)
Kadar kalium (meq/L)	4,2 ± 0,6	4,2 ± 0,5
Aldosteron	10,8 (8,1 – 18,4)	8,7 (5,1 – 14,0)

*CCT, Clearance creatinin; GD 2 JSM, Gula darah 2 jam setelah makan; HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein*

Rerata kadar albuminuria sebelum perlakuan pada kelompok spironolakton 25 mg/ hari didapatkan 962 ± 1378,9 mg/g kreatinin sedangkan pada kelompok

plasebo 801,0 ± 772,5 mg/g kreatinin. Setelah 12 minggu terapi, 12 orang (85,7%) pada kelompok spironolakton 25 mg/hari mengalami penurunan albuminuria dan 2 orang (14,3%) mengalami peningkatan. Sedangkan pada kelompok plasebo, 8 orang (57,1%) mengalami peningkatan albuminuria dan 6 orang (42,9%) mengalami penurunan. Untuk lebih jelas lihat tabel 2.

Tabel 2. Frekuensi perubahan kadar albuminuria setelah perlakuan

	Kelompok A Terapi Standar + Spironolakton	Kelompok B Terapi Standar + Plasebo	Total
Meningkat	2 (14,3%)	8 (57,1%)	8 (26,6%)
Menurun	12 (85,7%)	6 (42,9%)	20 (73,4%)
Total	14 (100%)	14 (100%)	28 (100%)

Dari analisis Shapiro wilk didapatkan sebaran data dari albuminuria sebelum dan sesudah perlakuan tidak normal dengan nilai p masing-masing 0,00 dan 0,00. Digunakan analisis Wilcoxon untuk menganalisis perubahan albuminuria sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok. Didapatkan pada kelompok spironolakton terjadi penurunan albuminuria 288,9 ± 813,5 mg/g kreatinin dari 962,9 ± 1378,9 mg/g kreatinin sebelum perlakuan menjadi 690,8 ± 1336,5 mg/g kreatinin setelah perlakuan. Penurunan ini bermakna secara statistik, p = 0,035. Sedangkan pada kelompok plasebo terjadi peningkatan albuminuria 57,5 ± 455,8 mg/g kreatinin dari 801,0 ± 772,5 mg/g kreatinin menjadi 910,2 ± 1080,5 mg/g kreatinin setelah perlakuan. Namun secara statistik peningkatan ini tidak bermakna dengan P = 0,490. Untuk lebih jelas lihat tabel 3.

Tabel 3. Kadar albuminuria sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok spironolakton dan plasebo

Kelompok terapi standar + spironolakton 25 mg/hari				Kelompok terapi standar + plasebo			
Kadar albuminuria sebelum intervensi (mg/g kreatinin)	Kadar albuminuria setelah intervensi (mg/g kreatinin)	Selisih albuminuria	P	Kadar albuminuria sebelum intervensi (mg/g kreatinin)	Kadar albuminuria setelah intervensi (mg/g kreatinin)	Selisih albuminuria	P
962,9 ± 1378,9	690,8 ± 1336,5	288,9 ± 813,5	0,035*	801,0 ± 772,5	910,2 ± 1080,5	- 57,5 ± 455,8	0,490

\*, bermakna dengan  $p < 0,05$

Dilakukan uji *Mann-Whitney U* untuk menganalisis beda rerata antara kelompok spironolakton dan plasebo. Didapatkan perbedaan penurunan albuminuria yang bermakna antara dua kelompok dengan  $Z = -0,69$ ,  $P = 0,046$ . Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Beda rerata albuminuria antara kelompok spironolakton dan plasebo

Variabel	Kelompok terapi standar + spironolakton 25 mg/hari	Kelompok terapi standar + plasebo	Beda rerata	P
Albuminuria sebelum intervensi (mg/g kreatinin)	962,9 ± 1378,9	801,0 ± 772,5	161,9	0,695
Albuminuria setelah intervensi (mg/g kreatinin)	690,8 ± 1336,5	910,2 ± 1080,5	-219,4	0,637
Selisih albuminuria (mg/g kreatinin)	288,0 ± 813,0	-57,5 ± 455,8	115,7 ± 670,6	0,046*

\*, bermakna dengan  $p < 0,05$

Kadar aldosteron plasma pada penelitian ini didapatkan  $13,9 \pm 11,4$  ng/dL pada kelompok spironolakton dan  $10,0 \pm 6,4$  ng/dL pada kelompok plasebo. Uji *Spearman's* dilakukan untuk mencari hubungan antara kadar aldosteron awal dengan perubahan albuminuria didapatkan hasil yang tidak bermakna ( $r = -0,128$ ,  $P = 0,49$ ).

Setelah 12 minggu periode terapi, didapatkan penurunan tekanan darah sistolik pada kelompok spironolakton dari  $139,3 \pm 19,8$  mmHg sebelum perlakuan menjadi  $123,57 \pm 13,9$  mmHg setelah perlakuan sedangkan pada kelompok plasebo menurun dari  $145,0 \pm 15,9$  mmHg menjadi  $140,0 \pm 16,6$  mmHg setelah perlakuan, namun secara statistik beda rerata penurunan tekanan darah sistolik antara kedua kelompok tidak bermakna, dengan  $P = 0,10$ . Tekanan darah diastolik pada kelompok spironolakton menurun dari  $85,3 \pm 9,1$  menjadi  $80,0 \pm 8,7$  mmHg dan pada kelompok plasebo menurun dari  $86,7 \pm 6,2$  mmHg menjadi  $83,6 \pm 6,3$  mmHg. Secara statistik beda rerata penurunan ini tidak bermakna,  $P = 0,58$ . Dengan analisis *spearman's* didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara penurunan tekanan darah sistolik dengan penurunan albuminuria ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,05$ ), demikian juga tekanan darah diastolik ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,27$ )

Dengan analisis ANCOVA dilakukan adjustment terhadap faktor-faktor yang diperkirakan berpengaruh terhadap albuminuria seperti kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL, gula darah dan merokok, didapatkan hasil yang tidak bermakna.

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

Variabel	F	P
Kolesterol Total	1,21	0,29
HDL	1,27	0,28
LDL	1,17	0,29
Trigliserida	1,19	0,29
Gula Darah Puasa	0,06	0,81
Gula Darah 2 JSM	0,02	0,89
Merokok	0,163	0,69

HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein

Dua orang pasien tidak dapat mengikuti penelitian sampai selesai, 1 orang dari kelompok spironolakton dan 1 orang dari kelompok plasebo. 1 orang dari kelompok spironolakton mengalami hiperkalemia ( $K = 5,6 \text{ meq/L}$ ) setelah 4 minggu terapi sehingga dikeluarkan dari penelitian. Pasien ini dengan  $\text{CCT} = 22,0 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Sedangkan 1 orang dari kelompok plasebo dikeluarkan dari penelitian karena kehilangan kontak. Setelah 12 minggu periode terapi kadar kalium meningkat lebih tinggi pada kelompok spironolakton dari  $4,2 \pm 0,6$  menjadi  $4,7 \pm 0,5 \text{ meq/L}$ , meningkat  $0,54 \pm 0,56 \text{ meq/L}$  sedangkan kelompok plasebo meningkat dari  $4,2 \pm 0,5$  menjadi  $4,4 \pm 0,5 \text{ meq/L}$  meningkat  $0,15 \pm 0,56 \text{ meq/L}$ . Tetapi beda rerata peningkatan kalium pada kedua kelompok tidak bermakna,  $p = 0,74$ . Efek samping yang lain dari pemakaian spironolakton seperti ginekomasti, gangguan haid dan nyeri payudara tidak didapatkan pada penelitian ini.

## PEMBAHASAN

Albuminuria tidak hanya sekedar merupakan petanda adanya proses kerusakan di ginjal akan tetapi sebenarnya lebih dari itu, akibat dari peran albuminuria yang nefrotoksik. Berbagai studi telah mengarahkan kepada adanya hipotesis bahwa protein yang difiltrasi secara abnormal akan bersifat toksik. Filtrasi protein ke dalam tubulus dan peningkatan reabsorpsi oleh tubulus proksimal yang diikuti oleh lepasnya lisozim ke dalam interstitium akan memicu rangkaian reaksi yang beragam didalam sel dan merembet ke daerah interstitium sehingga menimbulkan fibrosis interstitial. Banyak penelitian membuktikan bahwa albuminuria berperan sebagai faktor pemicu progresifitas penyakit ginjal kronik baik pada DM maupun bukan DM.<sup>12-14</sup>

Dalam dekade terakhir ini semakin banyak muncul konsep bahwa aldosteron mempunyai peranan terhadap kerusakan ginjal. Greene dkk.<sup>14</sup> membuktikan bahwa aldosteron berpengaruh terhadap kerusakan ginjal pada beberapa model binatang percobaan.

Mekanisme aldosteron menyebabkan kerusakan ginjal sangat kompleks. Akibat dari efek yang berbeda pada arteriole aferen dan eferen glomerulus, aldosteron akan mengakibatkan peningkatan tekanan intraglomerulus. Aldosteron juga meningkatkan pembentukan kolagen tipe IV pada sel mesangial hal ini akan mempercepat terjadinya fibrosis ginjal.<sup>10,11</sup>

Aldosteron meningkatkan pembentukan *growth factor-β1*, sitokin yang merangsang proliferasi dan diferensiasi dari fibroblas. Beberapa penelitian mendapatkan aldosteron akan meningkatkan ekspresi dari *plasminogen aktivator inhibitor-1* yang diduga berperan untuk terjadinya glomerulosklerosis dan nefritis tubulo interstitial.<sup>11</sup>

Terapi eplerenon yang merupakan selektif antagonis aldosteron dapat mencegah aktivasi MAPKS, mengurangi infiltrasi leukosit, derajat ekspresi sitokin yang disebabkan oleh aldosteron sehingga dapat mengurangi kerusakan ginjal. Hal yang sama juga ditunjukkan dengan pemberian spironolakton akan terjadi hambatan yang bermakna dari ekspresi MCP-1 ginjal dan infiltrasi makrofag.<sup>10,11</sup>

Pada penelitian ini didapatkan pemberian spironolakton 25 mg/hari selama 12 minggu sebagai terapi tambahan ACE *inhibitors* dan/ARBs dapat menurunkan albuminuria  $288,9 \pm 813,5 \text{ mg/g}$  kreatinin dari  $962,9 \pm 1378,9 \text{ mg/g}$  kreatinin sebelum perlakuan menjadi  $690,8 \pm 1336,5 \text{ mg/g}$  kreatinin setelah perlakuan,  $p = 0,035$ . Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol perbedaan penurunan albuminuria ini bermakna dengan  $Z = -0,69$ ,  $P = 0,046$ .

Beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya untuk menilai efektivitas spironolakton terhadap albuminuria pada pasien PGK juga mendapatkan penurunan albuminuria yang bermakna. Sato *et al.*<sup>8</sup> meneliti 13 pasien diabetik nefropati yang mengalami *aldosterone escape phenomena* setelah pemakaian yang lama dari ACE *inhibitors*. Setelah pemberian spironolakton 25 mg selama 24 minggu didapatkan penurunan yang bermakna

dari albuminuria dari  $389 \pm 109$  g/mg serum kreatinin menjadi  $233 \pm 89$  g/mg serum kreatinin. Diduga selama periode *aldosterone escape phenomena* terjadi hambatan yang tidak komplet dari sistem renin angiotensin aldosteron sehingga kadar aldosteron kembali tinggi ke kadar sebelum terapi dan akibatnya terjadi albuminuria.<sup>11</sup> Bianchi *et al.*<sup>1</sup> meneliti 42 pasien dengan penyakit ginjal kronik non diabetik dengan albuminuria yang telah mendapat terapi ACE inhibitors dan/atau ARBs selama setahun. Dari penelitian ini didapatkan pemberian spironolakton 25 mg/hari selama 2 bulan dapat menurunkan albuminuria secara bermakna dan 4 minggu setelah terapi spironolakton dihentikan albuminuria kembali meningkat.

Angiotensin II melalui reseptor angiotensin tipe 1 (AT1R) akan merangsang sintesis aldosteron, hal ini akan meningkatkan aktivitas *angiotensin converting enzym* (ACE) di jaringan dan meningkatkan pembentukan angiotensin II yang pada akhirnya meningkatkan kembali sintesis aldosteron. Angiotensin II bersama dengan aldosteron akan meningkatkan pembentukan ROS, aktivasi EGFR dan aktivasi MAPK. Kombinasi dari efek aldosteron dan angiotensin II ini dapat dihambat oleh penghambat reseptor angiotensin tipe 1 dan spironolakton yang diduga mempunyai efek sinergis terhadap aktivasi dari AT1R dan reseptor mineralokortikoid.<sup>10,15</sup>

Meningkatnya tekanan darah berperan penting untuk terjadinya albuminuria pada pasien penyakit ginjal diabetik maupun non diabetik. Untuk dapat memberikan perlindungan yang maksimal terhadap ginjal dan kardiovaskular maka target tekanan darah yang direkomendasikan pada pasien dengan albuminuria adalah kurang dari 130/80 mmHg. ACE inhibitors dan ARBs merupakan antihipertensi pilihan pertama pada pasien dengan albuminuria. Bila tekanan darah belum mencapai target dapat ditambahkan obat lain seperti diuretik, *nondihydropyridine calcium antagonists* atau *aldosterone receptors blockers*. Spironolakton

merupakan diuretik yang bekerja sebagai antagonis aldosteron direkomendasikan sebagai terapi tambahan antihipertensi pada pasien dengan albuminuria.<sup>2,6</sup>

Pada penelitian ini didapatkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pada kedua kelompok tetapi secara statistik rerata penurunan tekanan darah ini tidak bermakna dan dengan analisis *Spearman's* didapatkan penurunan tekanan darah tidak berhubungan dengan penurunan albuminuria.

Penelitian-penelitian sebelumnya mendapatkan hasil yang bervariasi. Sato *et al.*<sup>8</sup> mendapatkan hal yang sama, pemberian spironolakton pada 13 pasien nefropati diabetik dapat menurunkan albuminuria tetapi tidak berpengaruh terhadap tekanan darah. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Chrysostomou *et al.*<sup>4</sup> pemberian spironolakton dapat menurunkan albuminuria disertai dengan penurunan tekanan darah dan diduga penurunan tekanan darah ini ikut berperan terhadap penurunan albuminuria.<sup>8,11</sup>

Bianchi *et al.*<sup>1</sup> yang meneliti efek pemberian spironolakton 25 mg/hari selama satu tahun terhadap albuminuria pada 83 pasien PGK, mendapatkan spironolakton tidak berpengaruh terhadap tekanan darah pada awal terapi. Efek terhadap tekanan darah didapatkan setelah terapi 9 bulan dan dengan analisis *multiple regression* didapatkan penurunan tekanan darah berhubungan dengan penurunan albuminuria. Pemberian spironolakton 25 mg/hari selama 2 bulan pada penelitian ini dapat menurunkan albuminuria 30% dari 831 menjadi 584 mg/hari ( $P < 0,001$ ). Dengan analisis univariate didapatkan penurunan albuminuria ini tidak berkorelasi signifikan dengan perubahan tekanan darah.<sup>1,11</sup>

Efek non hemodinamik dari antagonis aldosteron akan menurunkan produksi dari prosklerotik *growth factors* seperti *transforming growth factors-β1* dan menurunkan ekspresi dari *plasminogen activators inhibitor 1*, menurunnya infiltrasi makrofag sehingga menurunkan fibrosis ginjal dan albuminuria. Efek lain antagonis aldosteron adalah menurunkan tekanan

kapiler intraglomerulus yang diduga berperan terhadap penurunan albuminuria tanpa tergantung pada perubahan tekanan darah sistemik.<sup>6</sup>

Pada penelitian ini didapatkan kadar aldosteron awal tidak berhubungan dengan penurunan albuminuria ( $r = -0,128$ ,  $P = 0,499$ ). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bianchi *et al.*<sup>1</sup> yang mendapatkan kadar aldosteron awal berhubungan dengan besarnya albuminuria ( $r = 0,76$ ,  $P < 0,0001$ ) dan kadar aldosteron ini juga berhubungan dengan besarnya penurunan albuminuria yang terjadi. Makin tinggi kadar awal aldosteron plasma makin besar efek anti albuminuria dari spironolakton sehingga kadar aldosteron awal ini dapat dipakai sebagai prediktor dari derajat penurunan albuminuria dengan terapi spironolakton ( $r = 0,42$ ,  $P < 0,0002$ ).

Kadar aldosteron plasma yang didapatkan pada penelitian ini  $13,9 \pm 11,4$  ng/dL pada kelompok spironolakton dan  $10,0 \pm 6,4$  ng/dL pada kelompok plasebo. Kadar aldosteron ini lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bianchi *et al.*<sup>1</sup> yaitu  $132,1 \pm 4,7$  pg/mL.

Bervariasinya hasil penelitian tentang hubungan kadar awal aldosteron dengan albuminuria menyebabkan sampai saat ini tidak didapatkan nilai batas dari kadar aldosteron yang diduga dapat menyebabkan kerusakan target organ. Dari penelitian yang dilakukan oleh Rossing *et al.*<sup>6</sup> didapatkan bahwa efek anti albuminuria dari spironolakton tidak terbatas hanya pada pasien yang mengalami *aldosteron escape phenomena* saja.

Aldosteron berikatan dengan reseptor mineralokortikoid di tubulus kolektivus ginjal akan menyebabkan peningkatan reabsorpsi air dan natrium dan ekskresi kalium. Pemberian antagonis aldosteron akan menghambat efek ini sehingga meningkatkan risiko hiperkalemia.

Pada penelitian ini didapatkan 1 orang mengalami hiperkalemia ( $K = 5,6$  meq/L) setelah 4 minggu pemberian spironolakton dimana pasien ini dengan CCT

= $22,0$  ml/min/ $1,73$ m<sup>2</sup> dan didapatkan peningkatan kalium pada kedua kelompok tetapi peningkatan tersebut tidak bermakna.

Beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sato *et al.*<sup>8</sup> dan Chrysostomou *et al.*<sup>4</sup> mendapatkan tidak ada hiperkalemia selama terapi dengan spironolakton. Rachmani yang memberikan spironolakton dengan dosis 100 mg/hari selama 12 bulan pada 46 pasien penyakit ginjal kronis mendapatkan 7 orang dengan peningkatan kadar kalium 5,0-5,4 mmol/L tetapi tidak ada yang meningkat  $\geq 5,5$  mmol/L. Penelitian yang dilakukan oleh Bianchi *et al.*<sup>1</sup> mendapatkan 5 orang mengalami hiperkalemia ( $K \geq 5,5$  mmol/L) dari 42 pasien yang diberikan spironolakton 25 mg/hari selama 2 bulan. Rata - rata LFG dari pasien yang diteliti oleh Bianchi lebih rendah dari penelitian yang lain yaitu  $56,8 \pm 4,7$  mL/min/ $1,73$ m<sup>2</sup>.

Spironolakton merupakan antagonis aldosteron yang non selektif sehingga juga berikatan dengan reseptor androgen dan progesteron sehingga dapat menyebabkan efek samping ginekomasti dan gangguan haid tetapi dikatakan efek samping ini tergantung pada dosis dan reversibel. Selama penelitian ini tidak didapatkan efek samping tersebut.

## KESIMPULAN

Dari hasil-hasil penelitian ini dapat diambil beberapa kesimpulan bahwa spironolakton 25 mg/hari dikombinasi dengan ACE *inhibitors* dan/atau ARBs dapat menurunkan albuminuria lebih banyak jika dibandingkan dengan terapi ACE *inhibitors* dan/atau ARBs saja. Tidak didapatkan penurunan tekanan darah yang bermakna pada kedua kelompok dan tidak terdapat hubungan antara penurunan tekanan darah dengan penurunan albuminuria. Tidak terdapat hubungan antara kadar aldosteron pada awal terapi dengan penurunan albuminuria. Tidak terdapat peningkatan kadar kalium yang bermakna pada kedua kelompok dan tidak



didapatkan efek samping, namun perlu dilakukan penelitian yang lebih lama dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk menilai manfaat pemberian spironolakton terhadap albuminuria pada pasien PGK pradiolitik dan juga untuk menilai risiko hiperkalemia dan efek samping yang lain.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116-23.
2. Shyam C, Duggal AK, Sunder S. Chronic kidney disease: a perspective. *JACM* 2007;8:150-63.
3. Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factor for cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2366-74.
4. Chrysostomou A, Pedagogos E, Gregor LM, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:256-62.
5. Suharjono. Proteinuria pada penyakit ginjal kronik: mekanisme dan pengelolaannya. peranan stres oksidatif dan pengendalian faktor risiko pada progresi penyakit ginjal kronik serta hipertensi. New York: JNHC; 2006.p.1-7.
6. Rossing K, Schjoedt K, Smidt UM, Boomsma F, Parving H. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:2106-12.
7. Kaplan NM. Treatment of hypertension: drug therapy. In: Kaplan NM, Flynn JT. editors. *Kaplan's Clinical Hypertension* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p.219-89.
8. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64-68.
9. Ortega MR, Ruperez M, Esteban V, Vita JR, Lopez ES, Carvajal G, Egido J. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *NDT* 2006;21:16-20.
10. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *JR Soc Med* 2001;94:378-83.
11. Vecchio LD, Procaccio M, Viganò S, Cusi D. Mechanisms of disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Ncp neph* 2007;3:42-8.
12. Nahas ME. Progression of chronic renal failure. In: Johnson RJ, Fechal J. editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.p.67.
13. Zeeuw D. Albuminuria, just a marker for cardiovascular disease, or is it more? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1883-5.
14. Greene EL, Kren S, Hostether TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J.Clin.Invest* 1996;98:1063-8.
15. Lemarie CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insight on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. *J Mol Med* 2008;86:673-8.
16. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2006;49:12-26.
17. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288-96.
18. National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):S1-S246.