

Dampak Pemberian Vitamin B1, B6, B12 Parenteral terhadap Proporsi Hiperhomosisteinemia pada Pasien Hemodialisis

The Impact of Parenteral Administration of Vitamins B1, B6, B12 on the Proportion of Hyperhomocysteinemia in Hemodialysis Patients

Rizaldy Taslim Pinzon^{1,2*}, Kiki Amelia³

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo No.5-25, Kotabaru, Yogyakarta 55224, Indonesia

²Bethesda Hospital Yogyakarta, Jl. Jend. Sudirman No.70, Kotabaru, Gondokusuman, Yogyakarta 55224, Indonesia

³Faculty of Pharmacy, Sanata Dharma University, Paingan, Maguwoharjo, Depok, Yogyakarta 55284, Indonesia

*Corresponding author email: drpinzon17@gmail.com

Received 19-07-2019

Accepted 23-06-2020

Available online 01-07-2020

ABSTRAK

Banyak pasien gagal ginjal kronis menderita hiperhomosisteinemia yang dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit vaskuler. Dari penelitian sebelumnya ditemukan bahwa pemberian vitamin B dapat mengurangi hiperhomosisteinemia pada pasien yang menjalani hemodialisis. Penelitian ini dilakukan untuk mengukur dampak pemberian vitamin B1, B6, B12 parenteral terhadap proporsi hiperhomosisteinemia pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. Penelitian dilakukan dengan desain *one group pretest-posttest* menggunakan data sekunder rekam medis hasil laboratorium. Data didapatkan dari 117 pasien dengan metode *consecutive sampling* dan analisis data dilakukan menggunakan SPSS berlisensi dengan uji McNemar. Hasilnya terdapat penurunan proporsi hiperhomosisteinemia yang bermakna setelah pemberian vitamin B selama 2 minggu (70,94%; $p=0,000$) dan 4 minggu (66,38%; $p=0,000$), sehingga kesimpulannya, pemberian vitamin B1, B6, dan B12 dalam jangka waktu 2 minggu maupun 4 minggu dapat menurunkan proporsi hiperhomosisteinemia secara bermakna pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis.

Kata kunci: gagal ginjal kronis, hemodialisis, hiperhomosisteinemia, vitamin B.

ABSTRACT

Many chronic renal failure patients experience hyperhomocysteinemia which can increase the risk of vascular disease. From previous studies it was found that administration of vitamin B can reduce hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients.

This research was conducted to measure the effect of parenteral administration of vitamin B1, B6, B12 on the proportion of hyperhomocysteinemia in patients with hemodialyzed chronic kidney disease. The study was performed with one group pretest-posttest design using secondary data obtained from medical records. Data were obtained from 117 patients with consecutive sampling method. Data analysis was statistically carried out using licensed SPSS with McNemar's test. There was a significant decrease in the proportion of hyperhomocysteinemia after administration of vitamin B for 2 weeks (70.94%; $p=0.000$) and 4 weeks (66.38%; $p=0.000$). In conclusion, the administration of vitamin B1, B6, and B12 within 2 and 4 weeks can significantly reduce the proportion of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, hyperhomocysteinemia, vitamin B.

Pendahuluan

Chronic Kidney Disease (CKD) didefinisikan sebagai penurunan fungsi ginjal dengan GFR (*Glomerulus Filtration Rate*) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² dalam jangka waktu paling tidak 3 bulan (Webster *et al.*, 2017). Rata-rata prevalensi global penyakit ginjal kronis mencapai 13,4% (Hill *et al.*, 2016). Prevalensi keseluruhan di Indonesia pada individu yang berumur lebih dari 15 tahun adalah sebesar 0,2%, terkhusus untuk provinsi DI Yogyakarta sendiri adalah 0,3% (Kemenkes RI, 2013).

Penderita penyakit ginjal kronis menunjukkan banyak kelainan dalam metabolisme protein dan asam amino, sehingga mempengaruhi kadar homosistein plasma. Homosistein merupakan hasil demetilasi metionin. Proses metabolisme homosistein banyak dilakukan pada ginjal, sehingga bila terjadi gangguan pada fungsi ginjal, metabolisme homosistein berkurang dan konsentrasinya dalam darah meningkat (Makowski, 2015). Penelitian Chao *et al.* (2014) menghasilkan data *odd ratio* (95%

interval kepercayaan) penderita CKD 5,76 dibandingkan dengan subjek dengan kadar homosistein serum yang normal, sehingga disimpulkan bahwa peningkatan kadar serum homosistein berkaitan dengan kejadian CKD dan berhubungan negatif dengan GFR.

Metabolisme homosistein terjadi melalui jalur remetilasi dan trans-sulfurasi. Jalur remetilasi bertanggung jawab terhadap konversi homosistein menjadi metionin, sedangkan jalur trans-sulfurasi mengkonversikan homosistein menjadi sistein (Venancio *et al.*, 2010). Vitamin B12 berperan sebagai kofaktor proses remetilasi dan vitamin B6 kofaktor proses trans-sulfurasi, sehingga bila kekurangan meningkatkan konsentrasi homosistein darah (Basheer *et al.*, 2016).

Tingginya kadar homosistein mempertinggi resiko penyakit vaskuler. Auto-oksidasi Hcy ke homosistin menghasilkan produksi hidrogen peroksida (H₂O₂) serta radikal bebas superoksida (O₂⁻) dan hidroksil (OH⁻), sehingga menginduksi cedera dan

disfungsi sel endotel melalui stres oksidatif, yang merupakan langkah awal terjadinya atherogenesis (Debrececi dan Debrececi, 2014).

Dari penelitian Sahu *et al.* (2015) didapatkan kadar homosistein meningkat secara signifikan pada kelompok dengan penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan kontrol yang tidak sakit. Sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi homosistein sebagai ukuran prediksi resiko penyakit kardiovaskuler sangat tinggi, dengan nilai prediksi positif 89%.

Homosistein diukur dengan menggunakan pemeriksaan ARCHITECT Homocysteine. ARCHITECT Homocysteine merupakan pemeriksaan immunoassay untuk menentukan total homosistein pada serum atau plasma manusia secara kuantitatif dengan teknologi CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay). Pengukuran dilakukan dengan mengukur Relative Light Units (RLUs), kemudian RLUs dideteksi dengan ARCHITECT iSystem optics. Terdapat hubungan tidak langsung antara kadar homosistein dalam sampel dengan RLUs yang terdeteksi (Abbott, 2017).

Hiperhomosisteinemia didefinisikan sebagai tingginya kadar homosistein dalam darah secara abnormal (normal 5-15 $\mu\text{mol/L}$). Konsentrasi 16-30 $\mu\text{mol/L}$ termasuk hiperhomosisteinemia moderat, 31-100 $\mu\text{mol/L}$ hiperhomosisteinemia intermediet, dan >100 $\mu\text{mol/L}$ hiperhomosisteinemia berat (Ganguly dan Alam, 2015).

Penelitian Saposnik *et al.* (2009) dilakukan pada 5522 partisipan dengan kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12 ditemukan penurunan rata-rata konsentrasi homosistein 2,2 $\mu\text{mol/L}$. Angka insidensi stroke pada kelompok perlakuan juga lebih rendah dari pada kelompok plasebo, menunjukkan bahwa penurunan homosistein dengan asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12 dapat menurunkan resiko terjadinya stroke. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengukur dampak pemberian vitamin B1, B6, B12 secara parenteral terhadap proporsi hiperhomosisteinemia pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di Rumah Sakit Bethesda dan Panti Rapih Yogyakarta.

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian pra-eksperimental dengan desain *one group pretest-posttest* (Surahman *et al.*, 2016). Pada desain penelitian ini tidak digunakan kelompok kontrol. Pasien hemodialisis diberi perlakuan, yaitu pemberian 2 mL vitamin B1, B6, dan B12 parenteral 2x1 minggu setelah hemodialisis. Pengukuran kadar homosistein dilakukan pada visit 1 sebelum pemberian (*pretest*), kemudian pada visit 2 pada minggu kedua pemberian, dan visit 3 pada minggu keempat pemberian (*posttest*). Penelitian ini menggunakan taraf kepercayaan 95% dan *power* studi 80%.

Subjek Penelitian

Cara perhitungan besar sampel untuk perbandingan proporsi satu kelompok ditunjukkan dalam persamaan sebagai berikut:

$$n = \frac{DEFF \times Np(1-p)}{\frac{d^2}{Z_{1-\alpha/2}^2} (N-1) + p(1-p)}$$

Keterangan:

n = besar sampel;
DEFF = desain efek;
N = besar populasi;
p = frekuensi perkiraan populasi;
d = batas kepercayaan (%);
Z_{1-α} = nilai dalam tabel Z untuk α tertentu (α=0,05= 5%)
(Sullivan, 2019).

Ukuran sampel minimal yang diperlukan dalam penelitian ini dihitung dengan kalkulator besar sampel dari https://www.openepi.com/SampleSize/S_SPropor.htm menggunakan data proporsi penurunan hiperhomosisteinemia setelah pemberian vitamin B merujuk dari penelitian sebelumnya. Pada penelitian Chiu *et al.* (2009) didapatkan proporsi penurunan hiperhomosisteinemia setelah perlakuan adalah 29,3% dari sejumlah 75 pasien. Data ini dimasukkan sebagai input data, dan didapatkan persyaratan sampel minimum yang diperlukan dalam penelitian ini adalah sebanyak 61 subjek untuk taraf kepercayaan 95%.

Teknik pengumpulan sampel pada penelitian ini adalah *nonprobability sampling* dengan tipe *consecutive sampling*, yaitu mengambil semua subjek tersedia yang sesuai dengan

kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan (Sharma, 2014). Subjek penelitian ini adalah pasien hemodialisis di Rumah Sakit Bethesda dan Panti Rapih, Yogyakarta dengan memperhatikan beberapa kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain meliputi jenis kelamin laki-laki atau perempuan, usia >18 tahun (dewasa), memiliki gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis rutin, yaitu dua kali per minggu, dan tidak menggunakan suplemen vitamin B rutin sebelumnya. Sedangkan kriteria eksklusi adalah subjek yang tidak bersedia bergabung dalam penelitian, subjek yang memiliki hipersensitivitas terhadap vitamin B, berpartisipasi dalam uji klinis yang lain, dan kehamilan atau rencana untuk hamil selama penelitian berlangsung.

Pengumpulan Data

Pengumpulan data menggunakan data sekunder. Data sekunder ini terdiri dari profil pasien (nomor rekam medis, nama, usia, dan jenis kelamin), diagnosis penyakit lain (hipertensi dan DM), konsumsi obat lain (antihipertensi, anti-DM, asam folat), dan kadar homosistein pada visit 1, 2, dan 3 yang diambil dari rekam medis hasil laboratorium pasien hemodialisis yang mendapat terapi vitamin B1, B6, dan B12 parenteral selama 4 minggu di RS Bethesda dan Panti Rapih Yogyakarta.

Analisis Statistik

Analisis deskriptif dilakukan untuk melihat karakteristik subjek dan deskripsi data kadar homosistein pada visit 1, 2, dan 3, kemudian dilanjutkan analisis statistik dengan SPSS untuk

melihat pengaruh penggunaan vitamin B terhadap hiperhomosisteinemia subjek dalam bentuk proporsi dengan uji McNemar's. Hasil analisis data yang diperoleh kemudian dibahas dalam bentuk uraian dan tabel.

Hasil dan Pembahasan

Data Dasar dan Karakteristik Subjek

Penelitian ini melibatkan sebanyak 117 pasien, kecuali pada minggu keempat setelah pemberian vitamin B (visit 3) yang mana terdapat 1 orang tidak berhasil mengikuti penelitian hingga selesai. Sehingga jumlah subjek yang dapat diteliti pada visit 3 berkurang menjadi 116 orang.

Karakteristik subjek dilihat dari total keseluruhan 117 pasien. Seperti

yang ditampilkan pada Tabel 1, terdapat 76 subjek (64,96%) berjenis kelamin laki-laki. Jumlah ini jauh lebih besar dibandingkan subjek perempuan, yaitu sebanyak 41 subjek (35,04%). Hal ini sesuai dengan data dari Kemenkes RI (2017) yang menyatakan bahwa prevalensi penyakit gagal ginjal kronis secara keseluruhan di Indonesia pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari pada perempuan (0,2%). Jenis kelamin laki-laki beresiko mengalami gagal ginjal kronik dua kali lipat lebih besar dibandingkan perempuan, kemungkinan disebabkan karena perempuan lebih menjaga pola hidup sehat dari pada laki-laki (Pranandari dan Supadmi, 2015).

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik		Kategori	Jumlah Subjek (n=117)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		Laki-laki	76	64,96
		Perempuan	41	35,04
Usia		<45	33	28,205
		45-59	50	42,74
		60-74	33	28,205
		≥75	1	0,85
Komorbiditas	Hipertensi	Ya	98	83,76
		Tidak	19	16,24
	Diabetes melitus	Ya	40	34,19
		Tidak	77	65,81

Apabila dilihat dari pembagian rentang usia, subjek penelitian dapat dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu usia 45-59 tahun (paruh baya), 60-74 tahun (lanjut usia), 75-89 tahun (tua), dan lebih dari 90 tahun (sangat tua) (Kam dan Power, 2015). Terdapat 33 subjek (28,205%) dengan usia <45 tahun,

50 subjek (42,74%) usia 45-59 tahun, 33 subjek (28,205%) usia 60-74 tahun, dan 1 subjek (0,85%) berusia ≥75. Golongan usia yang paling banyak mengalami gagal ginjal kronis adalah paruh baya (45-59 tahun). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Aisara *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa kebanyakan pasien

hemodialisis berusia 40-60 tahun (62,5%). Hal ini terjadi karena setelah memasuki usia 40 tahun, kemampuan filtrasi ginjal menurun sebanyak $\pm 1\%$ setiap tahunnya (CDC, 2019).

Selain penuaan alami dari ginjal itu sendiri, terdapat beberapa kondisi lain yang dapat merusak ginjal, contohnya diabetes, hipertensi, dan penyakit jantung (CDC, 2019). Hipertensi dan DM merupakan dua faktor risiko utama penyakit ginjal kronis. Diabetes menyumbang sekitar 40% dari kasus penyakit ginjal stadium akhir, sedangkan 30%-nya hipertensi (Alexander *et al.*, 2015). Dari 117 subjek yang diteliti terdapat 98 orang (83,76%) menderita hipertensi dan 40 orang (34,19%) menderita diabetes. Penyakit hipertensi berhubungan dengan gagal ginjal kronis, karena tekanan darah yang tinggi secara berkelanjutan lama-kelamaan akan menyempitkan dan merusak arteri di sekitar ginjal. Arteri yang rusak tidak dapat mengalirkan darah secara maksimal ke jaringan ginjal, sehingga dapat memperburuk progresivitas gagal ginjal (AHA, 2019). Sebaliknya, penurunan GFR akan mengaktifkan sistem saraf simpatis dan/atau RAAS menghasilkan hipertensi tidak terkontrol (Cheng *et al.*, 2016). Di sisi lain, diabetes dapat memicu terjadinya komplikasi mikrovaskuler yang dapat menyebabkan nefropati dan dapat berlanjut menjadi gagal ginjal (WHO, 2019).

Gambaran pemakaian antihipertensi ditampilkan pada Tabel 2. Terdapat beberapa golongan dan jenis obat antihipertensi yang dikonsumsi,

yaitu *calcium channel blocker* (CCB), *angiotensin receptor blocker* (ARB), diuretik, dan agonis α_2 adrenergik. CCB terdiri dari *amlodipine* sebanyak 60 subjek (51,28%), *diltiazem* sebanyak 7 subjek (5,98%), dan *nifedipine* sebanyak 3 subjek (2,56%). Total subjek yang mendapatkan antihipertensi golongan CCB sebanyak 68 orang (58,12%), dengan terdapat 2 orang yang mengkonsumsi lebih dari satu jenis obat dalam golongan CCB (1 orang mengkonsumsi *amlodipine* dan *nifedipine*, 1 orang mengkonsumsi *amlodipine* dan *diltiazem*). Kemudian terdapat golongan *angiotensin receptor blocker* (ARB) yang terdiri dari irbesartan oleh 45 subjek (38,46%), *candesartan* sebanyak 5 subjek (4,27%), dan *valsartan* sebanyak 1 subjek (0,85%). Total subjek yang mendapatkan antihipertensi golongan ARB adalah 51 orang (43,59%). Selanjutnya golongan diuretik yang terdiri dari *furosemide* sebanyak 47 subjek (40,17%), *spironolactone* sebanyak 2 subjek (1,71%), dan *hydrochlorothiazide* sebanyak 1 subjek (0,85%). Total subjek yang mendapatkan obat antihipertensi golongan diuretik adalah 49 orang (41,88%). Terdapat 1 orang yang mengkonsumsi lebih dari satu jenis obat dalam golongan diuretik (*furosemide* dan *spironolactone*). Sementara *clonidine* merupakan obat antihipertensi golongan agonis α_2 adrenergik yang dikonsumsi oleh sebanyak 16 orang subjek (13,68%).

Tabel 2. Konsumsi obat antihipertensi

Obat Antihipertensi		Jumlah Subjek		Persentase (%)	
Jenis Obat	Golongan	Jenis Obat	Golongan	Jenis Obat	Golongan
<i>Amlodipine</i>	<i>Calcium channel blocker (CCB)</i>	60		51,28	
<i>Diltiazem</i>		7	68	5,98	58,12
<i>Nifedipine</i>		3		2,56	
<i>Irbesartan</i>	<i>Angiotensin receptor blocker (ARB)</i>	45		38,46	
<i>Candesartan</i>		5	51	4,27	43,59
<i>Valsartan</i>		1		0,85	
<i>Furosemide</i>	Diuretik	47		40,17	
<i>Spironolactone</i>		2	49	1,71	41,88
<i>Hydrochlorothiazid</i>		1		0,85	
<i>Clonidine</i>	Agonis α_2 adrenergik	16	16	13,68	13,68

Strategi pengendalian tekanan darah telah menjadi metode yang disarankan untuk mengurangi kerusakan ginjal. Dalam 10 tahun terakhir, pedoman di beberapa negara (Amerika, Eropa, Jepang) telah merevisi rekomendasi kontrol tekanan darah untuk proteksi ginjal. Pedoman-pedoman ini merekomendasikan terapi kombinasi ACEI/ARB dengan CCB dan ACEI/ARB dengan diuretik (Cheng *et al.*, 2016).

Dari studi Liu *et al.* (2017), pemberian ACEI atau ARB dapat mengurangi hilangnya fungsi ginjal, terutama untuk pasien dialisis peritoneal. Perbandingan secara tidak langsung menunjukkan bahwa pengobatan dengan ARB diperkirakan

dapat mengurangi angka kejadian kardiovaskular pada pasien hemodialisis, sedangkan tidak dengan ACEI.

Antihipertensi golongan agonis simpatis sistem saraf pusat lebih jarang digunakan untuk mengontrol tekanan darah karena tingginya tingkat efek samping yang merugikan pasien. Efek samping ini termasuk mulut kering, disfungsi ereksi, kelelahan, dan hipertensi *rebound*. *Clonidine* merupakan agonis simpatis utama yang masih digunakan dalam populasi hemodialisis, terutama pada pasien dengan hipertensi yang sulit terkontrol dan signifikan selama hemodialisis (Inrig, 2010).

Tabel 3. Konsumsi obat antidiabetes

Obat Antidiabetes		Jumlah Pasien		Persentase (%)	
Jenis Obat	Golongan	Jenis Obat	Golongan	Jenis Obat	Golongan
Insulin	-	10	10	8,54	8,54
<i>Acarbose</i>	α -glukosidase inhibitor	5	5	4,27	4,27
<i>Gliquidone</i>		7	10	5,98	8,54
<i>Glimepiride</i>		3		2,56	

Gambaran penggunaan obat antidiabetes dapat dilihat pada Tabel 3. Terdapat 3 golongan yang digunakan, yaitu insulin, α -glukosidase inhibitor, dan sulfonilurea. Terdapat 10 orang (8,54%) yang menggunakan insulin, 5 orang (4,27%) yang menggunakan α -glukosidase inhibitor (*acarbose*), dan 10 orang (8,54%) yang menggunakan sulfonilurea [*gliquidone* 7 orang (5,98%) dan *glimepiride* 3 orang (2,56%)].

Diabetes merupakan faktor resiko penyakit kardiovaskuler penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien hemodialisis. Meskipun telah banyak kemajuan di bidang pengobatan dan terapi pengganti ginjal, laju mortalitas pasien hemodialisis masih tinggi, yaitu 10% dari tahun pertama dilakukannya dialisis. Pasien diabetes memiliki kesempatan bertahan hidup kurang lebih hanya separuh dari pasien yang tidak mengidap diabetes (JBDS-IP, 2016).

Manajemen farmakologi diabetes bagi pasien gagal ginjal stadium akhir terbatas oleh sedikitnya jumlah terapi yang dapat dipilih. Seringkali, insulin digunakan sebagai satu-satunya opsi terapi yang tersedia, dan walaupun dapat dilakukan manajemen gula darah secara hati-hati, pasien tetap beresiko mengalami hipoglikemia dan variabilitas glikemik individu (JBDS-IP, 2016).

Selain antihipertensi dan antidiabetes, terapi lain yang banyak digunakan oleh subjek dalam penelitian ini adalah asam folat. Dari 117 orang terdapat 102 orang (87,18%) yang menggunakan asam folat. Asam folat merupakan bentuk sintetis dari vitamin

B9 yang berperan penting dalam proses konversi homosistein menjadi metionin. Pasien gagal ginjal kronis membutuhkan terapi asam folat karena kekurangan asam folat menyebabkan penurunan konversi homosistein, sehingga kadar homosistein darah meningkat dan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler (Cianciolo *et al.*, 2017).

Terapi dengan asam folat saja tetap masih tidak cukup untuk menurunkan hiperhomosisteinemia yang diderita oleh pasien hemodialisis pada penelitian ini. Hal ini dilihat dari *baseline* kadar homosistein pada visit 1 tetap tinggi sebelum pemberian intervensi, sehingga perlu diberikan terapi tambahan untuk menurunkan hiperhomosisteinemia, yaitu terapi vitamin B1, B6, dan B12 parenteral.

Deskripsi Data Kadar Homosistein

Kadar rata-rata hemoglobin yang didapatkan pada visit 1 adalah $23,34 \pm 8,56$ $\mu\text{mol/L}$, dengan rentang kadar sebesar $40,58$ $\mu\text{mol/L}$ ($6,43$ - $47,01$ $\mu\text{mol/L}$). Pada visit 2, rata-rata kadar homosistein menurun sebanyak 48,84% menjadi $11,94$ $\mu\text{mol/L}$ ($\pm 3,77$ $\mu\text{mol/L}$), dengan rentang kadar sebesar $17,89$ $\mu\text{mol/L}$ ($3,94$ - $21,83$ $\mu\text{mol/L}$). Untuk visit 3 rata-rata kadar homosisteinnya sedikit meningkat dibanding visit 2 (2,01%) namun masih jauh lebih rendah dari pada visit 1 (47,81%), yaitu sebesar $12,18 \pm 4,41$ $\mu\text{mol/L}$. Rentang kadarnya $22,39$ $\mu\text{mol/L}$ ($2,83$ - $25,22$ $\mu\text{mol/L}$).

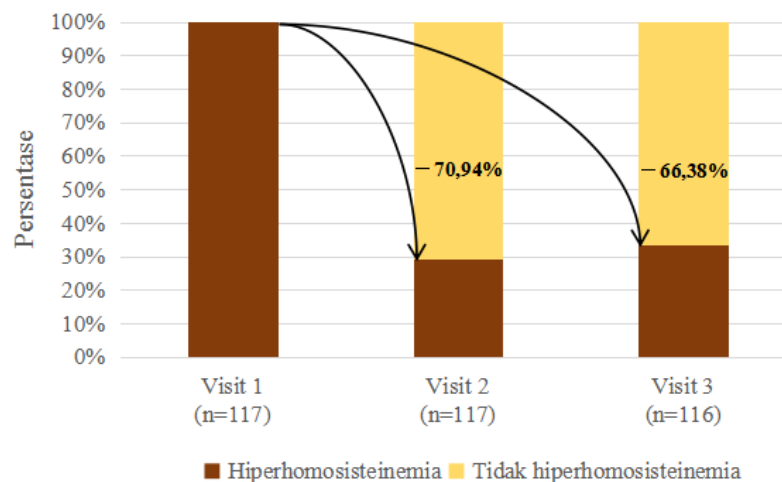
Pengaruh Pemberian Vitamin B terhadap Proporsi Hiperhomosisteinemia

Analisis McNemar's dilakukan dengan SPSS untuk melihat apakah

pemberian vitamin B dapat menurunkan proporsi hiperhomosisteinemia setelah pemberian 2 minggu (visit 1 vs visit 2) dan 4 minggu (visit 1 vs visit 3). Data dibuat dalam bentuk dikotomis yaitu dilambangkan 2 kode yang berbeda, misalnya kode angka 0 dan 1 (Adedokun dan Burgess, 2012). Pada penelitian ini, pasien hiperhomosisteinemia (kadar homosistein $>15 \mu\text{mol/L}$) dilambangkan dengan kode angka 1, sedangkan pasien yang tidak hiperhomosisteinemia dilambangkan dengan kode angka 0.

Hasil keluaran analisis McNemar's yaitu *crosstab* visit 1 dan 2, *crosstab* visit 1 dan 3, serta nilai signifikansi. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1, dari

hasil *crosstab* visit 1 ke visit 2, mayoritas subjek (83 dari 117 orang atau 70,94%) mengalami perubahan dari hiperhomosisteinemia menjadi tidak hiperhomosisteinemia. Sisanya, 13 orang tidak mengalami hiperhomosisteinemia dan 21 orang tetap mengalami hiperhomosisteinemia pada visit 2. Dari visit 1 ke visit 3, jumlah orang yang mengalami perubahan dari hiperhomosisteinemia menjadi tidak hiperhomosisteinemia yaitu 77 orang dari 116 orang (66,38%). Sebanyak 13 orang masih tidak mengalami hiperhomosisteinemia. Hingga visit 3 terdapat 26 orang yang tetap mengalami hiperhomosisteinemia.



Gambar 1. Grafik penurunan proporsi hiperhomosisteinemia.

Data menunjukkan bahwa jumlah pasien yang tetap mengalami hiperhomosisteinemia dari visit 2 ke visit 3 bertambah (sebanyak 5 orang). Hal ini dapat terjadi karena menurut penelitian Amin *et al.* (2016), profil homosistein

pasien dapat meningkat secara signifikan pada tahap terakhir penyakit ginjal kronis meskipun sebelumnya telah menurun. Walaupun begitu tetap terdapat perubahan yang bermakna untuk pemberian vitamin B dilihat dari

nilai signifikansi hasil analisis McNemar's yaitu 0,000 baik setelah pemberian selama 2 minggu (visit 1 dan visit 2) maupun 4 minggu (visit 1 dan 3). Hasil yang bermakna dapat dilihat dari nilai signifikansi yang kurang dari 0,05 (Adedokun dan Burgess, 2012).

Dari hasil yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin B1, B6, dan B12 dalam jangka waktu 2 minggu maupun 4 minggu dapat menurunkan proporsi hiperhomosisteinemia secara bermakna pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis. Hasil ini sesuai dengan penelitian Tayebi *et al.* (2016) yang menginvestigasi efek pemberian suplemen vitamin B12 terhadap kadar homosistein serum pada pasien hemodialisis. Setelah 8 minggu, median kadar homosistein pada pasien yang diberikan intervensi berupa vitamin B12 intravena sebanyak dua kali seminggu berkurang secara signifikan apabila dibandingkan dengan kontrol yang tidak mendapat intervensi apapun.

Pasien yang menderita penyakit ginjal kronis memiliki prevalensi tinggi untuk mengalami defisiensi vitamin B12. Defisiensi vitamin B12 diasosiasikan dengan terjadinya beberapa penyakit seperti anemia dan kelainan-kelainan neurologis seperti kesemutan, mati rasa, kehilangan keseimbangan, dan tubuh lemah (Patil *et al.*, 2016). Selain itu, defisiensi vitamin B12 dapat menyebabkan terjadinya hiperhomosisteinemia karena terganggunya transferensi radikal metil 5-MTHF dalam jalur remetilasi

homosistein melalui metionin sintase (Venancio *et al.*, 2010).

Hiperhomosisteinemia juga dapat disebabkan oleh kekurangan vitamin B6, menyebabkan terhambatnya konversi homosistein menjadi sistein oleh enzim *cystathionine beta synthase* dan *γ-cystathionase* yang diaktivasi oleh vitamin B6 di dalam jalur trans-sulfurasi. Kondisi ini akan mendukung terjadinya akumulasi homosistein intraseluler dan menuju kompartemen ekstraseluler, pada akhirnya meningkatkan konsentrasi homosistein dalam darah (Venancio *et al.*, 2010). Oleh karena itu, dapat diberikan terapi tambahan vitamin B untuk mencegah komplikasi yang dapat terjadi karena kekurangan vitamin ini.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat dipantaunya lama waktu pasien menjalani hemodialisis sebelum penelitian berlangsung. Selain itu penelitian ini hanya berfokus pada komorbiditas hipertensi dan diabetes serta obat antihipertensi, antidiabetes, dan asam folat, sehingga tidak semua jenis obat-obatan lain yang dikonsumsi dan komorbiditas yang dialami pasien dibahas di dalam penelitian ini.

Simpulan

Pemberian vitamin B1, B6, dan B12 parenteral dalam jangka waktu 2 minggu maupun 4 minggu dapat menurunkan proporsi hiperhomosisteinemia secara bermakna pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis.

Daftar Pustaka

- Abbott. 2017. *ARCHITECT Homocysteine [Package Insert]*. Illinois: Abbott Laboratories.
- Adedokun, O.A. dan Burgess, W.D. 2012. Analysis of paired dichotomous data: a gentle introduction to the mcnemar test in SPSS. *Journal of MultiDisciplinary Evaluation*, 8 (17):125-131.
- AHA. 2019. *How High Blood Pressure Can Lead to Kidney Damage or Failure*.
<https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/health-threats-from-high-blood-pressure/how-high-blood-pressure-can-lead-to-kidney-damage-or-failure>. Data diakses pada 17 April 2019.
- Aisara, S., Azmi, S., Yanni, M. 2018. Gambaran klinis penderita penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(1):42-50.
- Alexander, N., Matsushita, K., Sang, Y., Ballew, S., Mahmoodi, B.K., Astor, B.C., Coresh, J. 2015. Kidney measures with diabetes and hypertension on cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of nephrology*, 41(4-5): 409–417.
- Amin, H.K., El-Sayed, M.I.K. Lehet, O.F. 2016. Homocysteine as a predictive biomarker in early diagnosis of renal failure susceptibility and prognostic diagnosis for end stages renal disease. *Renal failure*, 38(8):1267-1275.
- Basheer, M.P., Soopy, K., Pradeep Kumar, K.M., Sreekumaran, E., Ramakrishna, T. 2016. Vitamin B complex and homocysteine status and cognitive impairment in the elderly among Indian population. *Journal of Neuroscience and Behavioral Health*, 8(4):20-26.
- CDC. 2019. *Chronic Kidney Disease (CKD) Surveillance System*,
<https://nccd.cdc.gov/CKD/FactorsofInterest.aspx?type=Age/>. Data diakses pada 27 April 2019.
- Chao, M.C., Hu, S.L., Hsu, H.S., Davidson, L.E., Lin, C.H., Li, C.I., Liu, C.S., Li, T.C., Lin, C.C. and Lin, W.Y. 2014. Serum homosistein level is positively associated with chronic kidney disease in a Taiwan Chinese population. *Journal of nephrology*, 27(3):299-305.
- Cheng, Y., Huang, R., Kim, S., Zhao, Y., Li, Y., Fu, P. 2016. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitor combined with calcium channel blocker or diuretic in hypertensive patients: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, 95(28):e4167.
- Chiu Y.W, Chang, J.M., Hwang, S.J., Tsai, J.C., Chen, H.C. 2009. Pharmacological dose of vitamin B12 is as effective as low-dose folinic acid in correcting hyperhomocysteinemia of hemodialysis patients. *Renal Failure*, 31(4):278-283.

- Cianciolo, G., De Pascalis, A., Di Lullo, L., Ronco, C., Zannini, C., La Manna, G. 2017. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: which comes first. *Cardiorenal medicine*, 7(4):255-266.
- Debrececi, B. dan Debrececi, L. 2014. The role of homocysteine-lowering b-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapeutics*, 32(3):130-138.
- Ganguly, P. dan Alam, S.F. 2015. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*, 14(6):1-10.
- Hill, N.R., Fatoba, S.T., Oke, J.L., Hirst, J.A., O'Callaghan, C.A., Lasserson, D.S., Hobbs, F.D.R. 2016. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 11(7):1-18.
- Inrig, J. 2010. Antihypertensive agents in hemodialysis patients: a current perspective. *Seminars in dialysis*, 23(3):290-297.
- JBDS-IP. 2016. *Management of Adults with Diabetes on the Haemodialysis Unit*. UK: Joint British Diabetes Societies for inpatient care.
- Kam, P. dan Power, I. 2015. *Principles of Physiology for the Anaesthetist*. New York: CRC Press.
- Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kemenkes RI. 2017. *InfoDATIN: Situasi Penyakit Ginjal Kronis*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI.
- Liu, Y., Ma, X., Zheng, J., Jia, J., Yan, T. 2017. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC nephrology*, 18(206):1-11.
- Makowski, G.S. 2015. *Advances in Clinical Chemistry*. Volume 72. Burlington: Academic Press.
- Patil, R.G., Bhosle, D.G., Malik, R.A. 2016. Vitamin B12 deficiency in chronic kidney disease. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 15(9):22-25.
- Pranandari, S. dan Supadmi, W. 2015. Faktor risiko gagal ginjal kronik di Unit Hemodialisis RSUD Wates Kulon Progo. *Majalah Farmaseutik*, 11 (2):316-320.
- Sahu, A., Gupta, T., Kavishwar, A., Singh, R.K. 2015. Cardiovascular diseases risk prediction by homocysteine in comparison to other markers: a study from Madhya Pradesh. *Journal of the Association of Physicians of India*, 63:37-40.
- Saposnik, G., Ray, J.G., Sheridan, P., McQueen, M., Lonn, E. and HOPE 2 Investigators. 2009.

- Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke*, 40(4):1365-1372.
- Sharma, S. 2014. *Nursing Research and Statistics*. India: Reed Elsevier India Private Limited.
- Sullivan, K.M. 2019. *Sample Size for a Proportion or Descriptive Study*. <https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>. Data diakses pada 17 Januari 2019.
- Surahman, Rachmat, M., Supardi, S. 2016. *Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi: Metodologi Penelitian*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Tayebi, A., Biniiaz, V., Savari, S., Ebadi, A., Shermeh, M.S., Einollahi, B., Rahimi, A. 2016. Effect of vitamin B 12 supplementation on serum homocysteine in patients undergoing hemodialysis: a randomized controlled trial. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 27(2):256-262.
- Venancio, L.D.S., Burini, R.C., Yoshida, W.B. 2010. Dietary treatment of hyperhomocysteinemia in peripheral arterial disease. *Jornal Brasileiro*, 9(1):28-41.
- Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R. L., Masson, P. 2017. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, 389 (10075):1238-1252.
- WHO. 2019. *Diabetes Programme*. https://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3.html. Data diakses pada 18 April 2019.