



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERBANDINGAN
PENINGKATAN KALIUM ANTARA PEMBERIAN
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS (ACEI) DENGAN
ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKERS (ARB) PADA PASIEN GAGAL JANTUNG
YANG DI RAWAT INAP DI RSJPD HARAPAN KITA**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
MAGISTER EPIDEMIOLOGI**

**RITA MUSTIKA
080 644 2084**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM STUDI MAGISTER EPIDEMIOLOGI
KEKHUSUSAN EPIDEMIOLOGI KLINIK
DEPOK 2010**

PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : RITA MUSTIKA

NPM : 080 644 2084

Tanda Tangan :

Tanggal : 23 Desember 2010

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Tesis dengan judul:

**PERBANDINGAN
PENINGKATAN KALIUM ANTARA PEMBERIAN
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS (ACEI) DENGAN
ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKES (ARB) PADA PASIEN GAGAL
JANTUNG YANG DIRAWAT INAP DI RSJPD HARAPAN KITA**

Telah disetujui, diperiksa dan dipertahankan dihadapan Tim Penguji Tesis Program
Pascasarjana Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.
Depok, 23 Desember 2010

Komisi Pembimbing:

Pembimbing I

dr. Krisnawati Bantas, M.Kes

Pembimbing II

Prof. DR. dr. Purwastyastuti, M.Sc, SpFK

PENGESAHAN

**PANITIA SIDANG UJIAN TESIS
PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA**

Depok, 23 Desember 2010

Ketua

dr. Krisnawati Bantas, M.Kes

Anggota

Prof. DR. dr. Purwastyastuti, M.Sc, SpFK

DR. dr. Ratna Djuwita, MPH

Prof. DR. dr. Budhi Setianto, SpJP(K)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT penulis panjatkan atas selesainya tesis berjudul **“Perbandingan peningkatan kalium antara pemberian *Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors* (ACEI) dengan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di RSJPD Harapan Kita”**, sebagai langkah akhir dari proses pendidikan program magister (S2) Epidemiologi Klinik di Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.

Penulis menyadari sepenuhnya seluruh proses pendidikan, termasuk penelitian dan pembuatan tesis ini tidak akan mampu penulis selesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu pada kesempatan ini perkenankanlah penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

- 1) DR. dr. Ratna Djuwita, MPH, selaku Ketua Departemen Epidemiologi, FKM UI, dan penguji tesis ini, atas bimbingan, masukan, dan pengayomannya selama ini.
- 2) Para staf pengajar Departemen Epidemiologi, FKM UI, dr. Asri Adisasmita, MPH, PhD, Prof. DR. dr. Bambang Sutrisna, MHSc, dr. Helda, M.Kes, dr. Lukman Hakim Tarigan, M.Med.Sc, dr. Mondastri Korib Sudaryo, MS, DSc, Prof. DR. dr. Nasrin Kodim, MPH, Prof. Dr. Nuning M. Kiptiyah, MPH, DrPH, drg. Nurhayati Adnan, MPH, Renti Mahkota, SKM, M.Epid, Prof. DR. dr. Sudarto Ronoatmojo, MSc, dr. Tri Yunis Miko Wahyono, M.Sc, dan dr. Yovsyah, M.Kes, atas ilmu dan keteladanan yang diberikan selama menjalani pendidikan.
- 3) Dr. Krisnawati Bantas, M.Kes, selaku pembimbing utama, atas bimbingan, petunjuk, nasihat, dukungan, dan masukan-masukan berharga selama proses pembuatan tesis ini.
- 4) Prof. DR. dr. Purwastyastuti, MSc, SpFK, selaku pembimbing dan penguji, atas petunjuk, nasihat, masukan, dan dukungan selama ini.
- 5) Prof. DR. dr. Budhi Setianto, SpJP, selaku penguji, atas kesediaan, masukan dan kesabaran dalam menguji tesis ini.
- 6) Dr. Basuni Radi, SpJP yang telah memberikan izin penggunaan sebagian data beliau untuk keperluan tesis ini.

- 7) DR.dr. Ratna Sitompul, SpM(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Prof. dr. Menaldi Rasmin, SpP(K), selaku Dekan FK UI sebelumnya, atas kesempatan untuk mengikuti pendidikan.
- 8) Prof.dr. Lukman Hakim, SpPD-KKV, selaku Ketua Departemen Pendidikan Kedokteran FKUI dan Prof. Dr. R. Sjamsuhidajat, SpB-KBD, selaku ketua Departemen Pendidikan Kedokteran FKUI sebelumnya, atas izin untuk mengikuti pendidikan.
- 9) Dr. Pradana Soewondo, SpPD-KEMD, selaku Manajer Akademik dan Kemahasiswaan FK UI, atas dukungan dan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan.
- 10) Elizabeth Sarah, SKM dan Elok Ekawati, staf PUSDALIT RSJPD Harapan Kita yang telah membantu dalam pengumpulan data.
- 11) Pak Indra, Pak Andi dan seluruh staf administrasi departemen Epidemiologi FKM UI, yang turut berperan dalam kelancaran proses pendidikan.
- 12) Dr. Ismi Adhanisa H, dr. Prastuti Waraharini, dan dr. Estivana Felaza, selaku rekan kerja dan sahabat di lingkungan FK UI, atas kehangatan persahabatan, pengertian, dan dukungan selama ini.
- 13) Rekan-rekan staf akademik dan non akademik DPK FK UI, atas motivasi dan pengertian.
- 14) Rekan-rekan program magister epidemiologi, khususnya angkatan 2008, atas kebersamaan, motivasi, kegembiraan, dan persahabatan saat menjalani pendidikan bersama.
- 15) Kedua orang tua tersayang, dr. Musthafa Toyib, DTM&H dan dr. Endang Priyanti, yang telah mengajari arti kehidupan secara utuh. Semoga Allah SWT selalu membuka pintu rahmat dan menerima amal-ibadah Ayah dan Mamma.
- 16) Kakak, Ir. Rudi Mustiaji, MM, dan adik-adik, Endarto Putrajaya,SH, Bayuaji Mandraguna, ST,MM, dan Ery Satria Pamungkas, SH, atas dukungan dan kehangatan persaudaraan.
- 17) Bapak, Ibu Mertua, Kakak Ipar dan seluruh keluarga besar, yang telah memberikan dukungan dan kebaikan selama ini.
- 18) Suami tercinta, dr. Sunu Budhi Raharjo, PhD, yang telah memberikan teladan untuk selalu mencintai ilmu, melakukan yang terbaik, dan selalu mengingatkan untuk kembali kepada Allah SWT. Semoga Allah SWT selalu menjaga kebersamaan kita.

19) Adiwasita Aziz dan Shalihana Ramadita, malaikat-malaikat kecil titipan Allah SWT tercinta, yang telah memberi kekuatan dan semangat untuk selalu berusaha dan memberikan yang terbaik.

Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, namun telah banyak membantu hingga terselesaikannya pendidikan dan tesis ini. Semoga amal dan segala bantuan yang telah diberikan kepada penulis mendapat imbalan yang berlipat dari Allah SWT. Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk perbaikan dimasa akan datang. Bila ada kekhilafan dalam penulisan tesis ini, penulis mohon dimaafkan. Semoga tesis ini dapat memberi manfaat. Amin.

Penulis

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : RITA MUSTIKA
NPM : 0806442084
Program Studi: Epidemiologi Klinik
Departemen : Epidemiologi
Fakultas : Kesehatan Masyarakat
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Roylty- Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Perbandingan peningkatan kalium antara pemberian *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)* dengan *Angiotensin-Receptor Blocker (ARB)* pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di RSJPD Harapan Kita

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengolah dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 23 Desember 2010

Yang menyatakan

Rita Mustika

ABSTRAK

Nama : Rita Mustika
Program Studi : Epidemiologi Klinik
Judul :

Perbandingan peningkatan kalium antara pemberian *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)* dengan *Angiotensin-Receptor Blockers (ARB)* pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di RSJPD Harapan Kita

Pemberian terapi Angiotensin-converting Enzyme (ACEI) dan Angiotensin Receptor Blocker (ARB) terbukti menurunkan angka kematian dan kesakitan pada penderita gagal jantung. Saat ini penggunaan kedua obat penghambat Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (SRAA) meningkat pesat, ACEI dikenal sebagai obat pilihan dan ARB obat pengganti jika pasien tidak dapat mentoleransi efek samping ACEI. Namun demikian kedua obat ini menimbulkan efek samping berupa peningkatan kalium. Peningkatan kalium adalah sebuah keadaan yang dapat menjadi hiperkalemia yang akan berakibat fatal jika tidak diatasi segera. Penelitian ini dilakukan dengan disain kohort retrospektif pada populasi penderita gagal jantung yang dirawat inap di RSPJN Harapan Kita yang mendapat terapi ACEI dan ARB. Dengan tujuan untuk mengetahui hubungan pemberian terapi penghambat SRAA pada penderita gagal jantung dengan kejadian peningkatan kadar kalium. Subyek penelitian berjumlah 217 orang, 146 subyek dari kelompok ACEI dan 71 subyek kelompok ARB. Dilakukan analisis Regresi logistik dengan hasil terdapat hubungan bermakna antara pemberian terapi dengan peningkatan kadar kalium dengan OR 2,790 (95% CI: 1,556-5,003). Berarti penderita gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA jenis ACEI beresiko 2,790 kali untuk terjadi peningkatan kadar kalium darah dibandingkan penderita yang diterapi penghambat SRAA jenis ARB. Tidak terbukti adanya konfounding dalam hubungan tersebut.

Kata kunci:

SRAA, ACEI, ARB, peningkatan kalium, hiperkalemia.

ABSTRACT

Name : Rita Mustika
Study program : Epidemiologi Klinik
Tittle :

Risk comparison of increasing potassium level with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers in heart failure patients

Background and Objective: Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) are two drugs in the class of inhibitors of renin-angiotensin-aldosterone system. Although these two drugs have been convincingly shown to reduce morbidity and mortality in patients with heart failure, they could result in hyperkalemia. The study to evaluate the comparative effects of these drugs on the change in potassium level is very limited. For this, we performed a retrospective cohort study to compare the risk of increasing potassium level between these two drugs in patients with heart failure.

Method: A total of 217 patients treated at National Cardiovascular Center Harapan Kita Hospital were studied, consisted of 146 and 71 patients were treated with ACEI and ARB, respectively. Logistic regression analysis revealed that treatment with inhibitors of RAAS significantly affect the outcome of increasing potassium level with the OR of 2,71 (95% CI: 1,496 – 4,906). This means that the use of ACEI increased the risk of increasing potassium level 2.71 fold higher than the use of ARB. The multivariate analysis showed that the history of diabetes mellitus, age, the use of furosemide, thiazide, aldactone, digoxin, non-steroid antiinflammation are not confounder in this study.

Conclusion: ACEI use, when compared to ARB use, may significantly and independently associated with increased risk of hyperkalemia.

DAFTAR ISI

Judul	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	iii
HALAMAN PERNYATAAN PENGESAHAN PENGUJI	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	viii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN/ISTILAH.....	xvii
SURAT TANDA TIDAK PLAGIAT	xix
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.6 Ruang Lingkup Penelitian.....	4

2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Gagal jantung	5
2.1.1 Pengertian gagal jantung.....	5
2.1.2 Epidemiologi gagal jantung	5
2.1.3 Klasifikasi gagal jantung	6
2.1.4 Mekanisme kompensasi jantung	8
2.1.5 Penatalaksanaan gagal jantung	9
2.2 Sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA)	10
2.3. <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI)</i>	12
2.4. <i>Angiotensin receptor blockers (ARB)</i>	16
2.5.Hiperkalemia	19
2.5.1.Homeostasis kalium.....	19
2.5.2. Homeostasis kalium ginjal	19
2.5.3. Penyebab Hiperkalemia	20
2.5.4. Manifestasi klinis hiperkalemia	22
2.6. Hiperkalemia pada gagal jantung	23
2.7.Prediktor gangguan homeostasis kalium pada gagal jantung	24
2.7. Kerangka Teori	28
3. KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS, DAN DEFINISI	
OPERASIONAL	29
3.1 Kerangka konsep.....	29
3.2 Hipotesis penelitian.....	30

3.3 Definisi Operasional.....	31
4. METODOLOGI PENELITIAN.....	34
4.1 Disain penelitian.....	34
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	35
4.3 Populasi dan sampel penelitian.....	35
4.4 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	36
4.5 Besar sampel penelitian.....	36
4.6 Cara pengambilan sampel penelitian.....	37
4.7 Pengumpulan data penelitian.....	37
4.8 Pengolahan dan Analisa Data.....	37
4.8.1 Pengolahan Data.....	37
4.8.2 Analisa Data.....	38
5. HASIL PENELITIAN.....	42
5.1 Pelaksanaan penelitian	42
5.2 Hasil Analisis Univariat.....	42
5.2.1 Variabel dependen (peningkatan kalium)	42
5.2.2 Variabel Independen (terapi penghambat SRAA)	43
5.2.3 Variabel kovariat	44
5.3 Hasil Analisis Bivariat.....	45
5.3.1 Hubungan antara variabel Independen (terapi penghambat SRAA) dengan variabel dependen (peningkatan kalium)	45
5.3.2 Hubungan antara variabel kovariat dengan variabel dependen (peningkatan kalium)	46

5.4 Hasil Analisis Multivariat.....	47
5.4.1 Tahap pemodelan lengkap	47
5.4.2 Tahap penilaian variabel Interaksi	49
5.4.3 Tahap penilaian konfounding	50
5.4.4 Tahap penyusunan model akhir	54
6. PEMBAHASAN.....	56
6.1 Keterbatasan Penelitian.....	56
6.2 Ketepatan metodologi penelitian	57
6.3 Ketepatan analisis	57
6.4 Power penelitian	58
6.2 Hasil Penelitian.....	58
7. KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
7.1 Kesimpulan.....	63
7.2 Saran.....	63

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Judul		Halaman
Tabel 2.1	Dosis awal dan target dosis ACEI pada gagal jantung	15
Tabel 2.2	Dosis awal dan target dosis ARB pada gagal jantung	18
Tabel 2.3	Distribusi kalium dalam tubuh	19
Tabel 3.1	Definisi Operasional variabel penelitian	31
Tabel 4.1	Perhitungan RR dengan tabel 2 x 2	39
Tabel 5.1	Distribusi Frekuensi subyek berdasarkan status peningkatan kalium	43
Tabel 5.2	Distribusi Frekuensi subyek berdasarkan kategori terapi penghambat SRAA	43
Tabel 5.3	Distribusi Frekuensi subyek berdasarkan kovariat	44
Tabel 5.4	Hubungan terapi penghambat SRAA dengan peningkatan kalium	45
Tabel 5.5	Hubungan kovariat dengan peningkatan kalium	46
Tabel 5.6	Hasil seleksi kandidat model	47
Tabel 5.7	Analisis model awal multivariat	48
Tabel 5.8	Hasil Uji Interaksi	49
Tabel 5.9	Tahap penilaian konfounding	50
Tabel 5.11	Model akhir analisis multivariat.....	52

DAFTAR GAMBAR/GRAFIK

Judul	Halaman
Gambar 2.1	Sistim Renin-Angiotensin-Aldosteron 11
Gambar 2.2	Perubahan gambaran EKG pada hiperkalemia 22
Gambar 2.3	Kerangka teori penelitian: hiperkalemia pada penderita gagal jantung 28
Gambar 3.1	Kerangka konsep penelitian: peningkatan kalium pada penderita gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA 30

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

ACE	: <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>
ADHERE	: <i>acute decompensated heart failure registry</i>
ARB	: <i>angiotensin receptor blockers</i>
Ang-II	: <i>angiotensin-II</i>
BNP	: pemeriksaan laboratorium <i>β-Natriuretic peptide</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CHARM	: <i>Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Programme</i>
COPD	: <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> (penyakit paru obstruktif kronik)
CONSENSUS	: <i>Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study</i>
DM	: diabetes melitus
EKG	: elektrokardiografi
ELITE-I	: <i>Evaluation of Losartan in the Elderly Trial</i>
GJ	: gagal jantung
HOPE	: <i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
LIFE	: <i>Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension</i>
LVEDP	: <i>left ventricular end-diastolic pressure</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NSAID	: <i>non-steroid anti inflammatory drugs</i>

NYHA	: <i>New York Heart Association</i>
ONTARGET	: <i>Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial</i>
SRAA	: <i>Sistem Renin Angiotensin Aldosteron</i>
SOLVD	: <i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i>
TRANSCEND	: <i>Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease</i>
Val-HeFT	: <i>Valsartan in Heart Failure Trial</i>

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Rita Mustika
NPM : 080 644 2084
Mahasiswa Program : Magister Epidemiologi Klinik
Tahun Akademik : 2008-2009

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul:

Perbandingan peningkatan kalium antara pemberian *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)* dengan *Angiotensin-Receptor Blockers (ARB)* pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di RSJPD Harapan Kita

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Depok, 23 Desember 2010

(Rita Mustika)

ABSTRAK

Nama : Rita Mustika
Program Studi : Epidemiologi Klinik
Judul :

Perbandingan peningkatan kalium antara pemberian *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)* dengan *Angiotensin-Receptor Blockers (ARB)* pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di RSJPD Harapan Kita

Pemberian terapi Angiotensin-converting Enzyme (ACEI) dan Angiotensin Receptor Blocker (ARB) terbukti menurunkan angka kematian dan kesakitan pada penderita gagal jantung. Saat ini penggunaan kedua obat penghambat Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (SRAA) meningkat pesat, ACEI dikenal sebagai obat pilihan dan ARB obat pengganti jika pasien tidak dapat mentoleransi efek samping ACEI. Namun demikian kedua obat ini menimbulkan efek samping berupa peningkatan kalium. Peningkatan kalium adalah sebuah keadaan yang dapat menjadi hiperkalemia yang akan berakibat fatal jika tidak diatasi segera. Penelitian ini dilakukan dengan disain kohort retrospektif pada populasi penderita gagal jantung yang dirawat inap di RSPJN Harapan Kita yang mendapat terapi ACEI dan ARB. Dengan tujuan untuk mengetahui hubungan pemberian terapi penghambat SRAA pada penderita gagal jantung dengan kejadian peningkatan kadar kalium. Subyek penelitian berjumlah 217 orang, 146 subyek dari kelompok ACEI dan 71 subyek kelompok ARB. Dilakukan analisis Regresi logistik dengan hasil terdapat hubungan bermakna antara pemberian terapi dengan peningkatan kadar kalium dengan OR 2,790 (95% CI: 1,556-5,003). Berarti penderita gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA jenis ACEI beresiko 2,790 kali untuk terjadi peningkatan kadar kalium darah dibandingkan penderita yang diterapi penghambat SRAA jenis ARB. Tidak terbukti adanya konfounding dalam hubungan tersebut.

Kata kunci:

SRAA, ACEI, ARB, peningkatan kalium, hiperkalemia.

ABSTRACT

Name : Rita Mustika
Study program : Epidemiologi Klinik
Tittle :

Risk comparison of increasing potassium level with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers in heart failure patients

Background and Objective:

Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) are two drugs in the class of inhibitors of renin-angiotensin-aldosterone system. Although these two drugs have been convincingly shown to reduce morbidity and mortality in patients with heart failure, they could result in hyperkalemia. The study to evaluate the comparative effects of these drugs on the change in potassium level is very limited. For this, we performed a retrospective cohort study to compare the risk of increasing potassium level between these two drugs in patients with heart failure.

Method:

A total of 217 patients treated at National Cardiovascular Center Harapan Kita Hospital were studied, consisted of 146 and 71 patients were treated with ACEI and ARB, respectively.

Result:

Logistic regression analysis revealed that treatment with inhibitors of RAAS significantly affect the outcome of increasing potassium level with the OR of 2,71 (95% CI: 1,496 – 4,906). This means that the use of ACEI increased the risk of increasing potassium level 2.71 fold higher than the use of ARB. The multivariate analysis showed that the history of diabetes mellitus, age, the use of furosemide, thiazide, aldactone, digoxin, non-steroid antiinflammation are not confounder in this study.

Conclusion:

ACEI use, when compared to ARB use, may significantly and independently associated with increased risk of increasing potassium level.

Key words:

RAAS, ACEI, ARB, increasing potassium level, hyperkalemia

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gagal jantung (GJ) sudah menjadi epidemi di seluruh dunia, dengan angka insidensi dan prevalensi yang terus meningkat. Prevalensi gagal jantung mengikuti pola eksponensial, yang semakin meningkat dengan bertambahnya usia. Saat ini gagal jantung diperkirakan bertanggung jawab terhadap 1-3% angka kesakitan pada seluruh populasi di dunia, dan meningkat sampai 10% pada populasi berusia lebih dari 65 tahun.¹ Data menunjukkan bahwa 60% penderita gagal jantung meninggal dalam 5 tahun setelah terdiagnosis.²

Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) dan *angiotensin-receptor blocker* (ARB) adalah dua jenis obat yang menjadi terapi standar dalam tatalaksana pasien gagal jantung. Jika digunakan secara benar dan dalam dosis yang efektif, kedua obat ini terbukti dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian.³ Manfaat yang diperoleh dari penggunaan ACEI disebabkan oleh hambatan produksi angiotensin-II (Ang-II) dan/atau berkurangnya degradasi bradikinin oleh ACE. Sementara itu, manfaat klinis ARB diperoleh dari efeknya dalam menghambat aktivitas angiotensin-II pada reseptor angiotensin tipe-1.⁴

Walaupun terbukti dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien GJ, beberapa efek samping dapat muncul pada penggunaan kedua obat ini. Salah satu efek samping yang sering menjadi perhatian klinisi adalah hiperkalemia.⁵ Hiperkalemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar kalium dalam plasma $>5,0$ mEq/l. Peningkatan kadar kalium ini dapat menyebabkan berbagai bentuk disritmia yang berpotensi menyebabkan kematian.^{6,7} Prevalensi hiperkalemia pada pasien rawat inap yang diterapi dengan ACEI berkisar antara 10 – 38%⁸, sedangkan prevalensi hiperkalemia yang diakibatkan pemberian ARB adalah 31%.¹⁰ Insidensi peningkatan kalium pada pemberian terapi ACEI berkisar antara 70%⁴⁷ sampai 87%⁵¹, sedangkan pada pemberian terapi ARB 19%.⁵²

Proses ekskresi kalium di dalam tubuh terjadi di ginjal. Kalium disaring oleh glomerulus, sebagian besar kemudian direabsorpsi pada tubulus proksimalis dan lengkung Henle dan hanya 10% yang mencapai tubulus distalis. Kalium kemudian disekresi dalam tubulus kolektivus. Determinan fisiologis terpenting untuk ekskresi kalium adalah konsentrasi serum aldosteron dan pengantaran kalium ke nefron distal. Oleh karena itu apabila kadar aldosteron dalam darah menurun, akan terjadi penurunan ekskresi kalium oleh ginjal dan terjadilah hiperkalemia.^{11,12}

ACEI dan ARB mengganggu ekskresi kalium dalam urin melalui efek penghambatan sekresi aldosteron oleh Ang-II. Ang-II merupakan produk metabolisme angiotensin I oleh ACE. Setelah diproduksi oleh ACE, Ang-II akan berikatan dengan reseptor angiotensin untuk menimbulkan efek fisiologis. Selain itu, Ang-II juga merangsang pelepasan aldosteron dari sel zona glomerulosa dalam kelenjar adrenal. Oleh karena itu, penghambatan produksi Ang-II oleh ACEI maupun penghambatan aktivitas Ang-II pada reseptornya oleh ARB akan menghambat sekresi aldosteron yang selanjutnya dapat menimbulkan hambatan ekskresi kalium ke dalam urin dan terjadilah hiperkalemia (tingginya konsentrasi kalium dalam plasma).^{4,13}

Saat ini, baik ACEI maupun ARB sudah diterima sebagai terapi standar untuk gagal jantung.³ Meskipun demikian, masih terdapat kontroversi dalam pemilihan kedua obat ini pada gagal jantung, sedangkan penggunaan kombinasi ACEI dan ARB terbukti memberikan efek samping dan mortalitas yang lebih besar daripada terapi tunggal. Pada uji klinik ONTARGET (*ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial*), yang bertujuan untuk membandingkan *outcome morbiditas* dan *mortalitas* pada pemberian telmisartan (ARB) dengan ramipril (ACEI) menunjukkan bahwa, pemberian telmisartan 80 mg memiliki *outcome* yang setara dengan pemberian ramipril 10 mg. Namun, manfaat klinis pada pemberian kombinasi kedua obat ini hampir sama dengan terapi tunggal ramipril, tetapi dengan efek samping yang lebih besar, termasuk efek samping terjadinya hiperkalemia.¹⁴

Mengetahui efek samping peningkatan kalium yang dapat menjadi hiperkalemia kedua obat ini pada pasien gagal jantung sangat penting bagi klinisi dalam menentukan pilihan terapi bagi pasiennya. Peningkatan kalium yang dapat menjadi hiperkalemia merupakan salah satu efek samping terpenting dari penggunaan ACEI maupun ARB karena sering terjadi dan dapat berakibat fatal. Namun, sampai saat ini data yang membandingkan besarnya resiko peningkatan kalium pada pemberian ARB atau ACEI pada pasien GJ masih sangat terbatas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa resiko terjadinya peningkatan kalium lebih kecil pada penderita yang mendapatkan terapi ARB, sebagian penelitian memberikan hasil berlawanan. Penelitian ini dimaksudkan untuk melihat peningkatan kalium segera setelah pemberian terapi, sehingga dapat diketahui kemungkinan terjadinya hiperkalemia sejak awal. Dengan diketahuinya resiko peningkatan kalium pada kedua obat ini diharapkan dapat menjadi masukan dalam menentukan terapi dan penatalaksanaan secara keseluruhan pada pasien gagal jantung. Selain itu dengan diketahuinya resiko kecenderungan peningkatan kalium dapat menjadi pertimbangan pencegahan terjadinya hiperkalemia pada penderita GJ yang diterapi ACEI atau ARB.

1.2. Rumusan masalah

ACEI dan ARB merupakan dua obat yang terbukti dapat menurunkan angka kesakitan dan angka kematian pasien gagal jantung sehingga menjadi obat yang harus diberikan pada pasien gagal jantung. Kombinasi kedua obat tersebut memberikan efek samping yang lebih besar, sehingga terapi tunggal dengan salah satu obat tersebut menjadi pilihan yang lebih rasional. Oleh karena itu, perbandingan data mengenai manfaat dan efek samping kedua obat tersebut sangat diperlukan dalam praktek klinik. Peningkatan kalium yang dapat menjadi hiperkalemia merupakan efek samping terpenting dari penggunaan ACEI maupun ARB karena sering terjadi dan dapat berakibat fatal. Namun sampai saat ini data mengenai besarnya efek samping peningkatan kalium yang ditimbulkan kedua golongan obat tersebut masih belum jelas.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Bagaimana perbandingan resiko peningkatan kalium akut antara pemberian terapi ACEI dengan pemberian terapi ARB pada pasien gagal jantung yang di rawat inap

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan resiko peningkatan kalium akut antara pemberian terapi ACEI dengan pemberian terapi ARB pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Kita.

1.4.1. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui hubungan antara peningkatan kalium akut pada pemberian ACEI atau ARB pada pasien gagal jantung yang di rawat inap.
2. Mengetahui perbandingan resiko peningkatan kalium akut pasien gagal jantung yang di rawat inap dan diberi terapi penghambat SRAA jenis ACEI dengan ARB setelah di kontrol dengan variabel umur, jenis kelamin, riwayat DM, riwayat Hipertensi, kadar kreatinin serum pada awal terapi, pemberian terapi digitalis, Anti Inflamasi Non Steroid, β -bloker, loop-diuretik, thiazide dan kalium sparing diuretik.

1.5. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang perbandingan resiko peningkatan kalium akibat pemberian ACEI atau ARB pada pasien gagal jantung.
2. Penelitian ini diharapkan dapat merangsang penelitian-penelitian lebih lanjut tentang manfaat dan efek samping dari pemberian terapi ACEI atau ARB pada pasien gagal jantung.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khasanah ilmu pengetahuan tentang pengaruh pemberian terapi ACEI atau ARB terhadap terjadinya hiperkalemia pada pasien gagal jantung.

1.4.2. Manfaat Klinis

1. Adanya data mengenai perbandingan kejadian hiperkalemia pada penggunaan ACEI atau ARB dapat merupakan informasi penting bagi klinisi dalam menentukan pilihan terapi bagi pasien gagal jantung.
2. Kejadian hiperkalemia pada penggunaan ACEI atau ARB dapat merupakan masukan penting untuk melakukan follow-up Kalium lebih intens.

1.5. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian epidemiologi klinik jenis studi *treatment*, mengenai resiko peningkatan kalium akut pada pemberian terapi ACEI atau pemberian terapi ARB pada pasien gagal jantung yang dirawat inap. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data rekam medik pasien rawat inap Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita pada bulan Januari – Desember 2006. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan pada bulan Juli-September 2010. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbandingan resiko peningkatan kalium akut antara pemberian terapi ACEI dengan pemberian terapi ARB pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita. Dengan Kovariat: umur, jenis kelamin, riwayat DM, riwayat Hipertensi, kadar kreatinin pada awal terapi, pemberian obat digitalis, β bloker, Anti Inflamasi Non Steroid, β -bloker, loop-diuretik, thiazide dan kalium sparing diuretik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gagal Jantung

2.1.1. Pengertian

Secara klinis, gagal jantung didefinisikan sebagai ketidakmampuan jantung untuk memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Selain itu gagal jantung didefinisikan pula sebagai kumpulan gejala dan tanda yang ditimbulkan oleh karena perfusi jaringan yang tidak mencukupi pada saat aktivitas disertai adanya retensi cairan dan merupakan akhir dari perjalanan sebagian besar penyakit jantung primer termasuk hipertensi, iskemia dan infark miokard, hipertrofi ventrikel kiri, penyakit jantung katup, dan infeksi miokard.¹⁵

European Society of Cardiology mendefinisikan gagal jantung sebagai sindroma klinis yang meliputi:

- *gejala-gejala* khas gagal jantung diantaranya: sesak nafas pada saat istirahat atau saat aktifitas fisik, kelelahan, *fatigue*, pembengkakan pergelangan kaki; dan
- *tanda-tanda* khas gagal jantung diantaranya: takikardi, takipnea, ronchi basah halus di paru, efusi pleura, peningkatan tekanan vena jugularis, edema perifer, hepatomegali; dan
- *bukti obyektif* abnormalitas struktur dan fungsi jantung pada saat istirahat, diantaranya: kardiomegali, suara jantung ke-3, murmur, abnormalitas ekokardiogram, peningkatan konsentrasi BNP.³

2.1.2. Epidemiologi

Saat ini gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat utama, baik di negara maju maupun berkembang dengan angka kejadian 3-20 per 1000 orang (semua usia), dan 30-130 per 1000 penduduk usia lebih dari 65 tahun. Hal ini disebabkan meningkatnya usia tua di populasi dan penurunan angka kematian akibat penyakit arteri koroner dan hipertensi arteri penyebab utama gagal jantung.¹

Penyakit ini merupakan penyakit yang mematikan dengan median harapan hidup sekitar 1,7 tahun pada laki-laki dan 3,4 tahun pada perempuan.¹ Meskipun sebagian penderita dapat hidup bertahun-tahun dengan kemajuan terapi, tetapi 60% penderita gagal jantung meninggal dalam 5 tahun setelah diagnosis, 40% penderita yang dirawat di Rumah Sakit meninggal atau di rawat ulang dalam satu tahun.³ Penderita yang bertahan hidup, memiliki masalah penurunan kualitas hidup karena gejala-gejala yang disebabkan gagal jantung sangat membatasi kemampuan. Masalah lain yang timbul adalah *under-treatment*, masih banyak penderita belum mendapatkan pengobatan yang sesuai untuk gagal jantung. Hal ini disebabkan kekhawatiran terhadap dosis dan efek samping obat untuk terapi gagal jantung.¹

2.1.3. Klasifikasi

Terdapat berbagai klasifikasi gagal jantung berdasarkan patofisiologi atau gejala yang timbul pada penderita. Diantaranya adalah gagal jantung sistolik atau diastolik, sisi-kanan (*right-sided*) atau sisi-kiri (*left-sided*), *high-output* atau *low-output*, dan akut atau kronik.³

Gagal jantung sistolik terjadi pada gangguan kontraktilitas otot jantung. Jantung menjadi lemah dan tidak dapat memompakan darah secara efektif selama sistolik. Kelemahan ini mengakibatkan darah kembali ke paru-paru dan menggenang sehingga menyebabkan cairan keluar dari paru-paru, keadaan ini dikenal dengan *pulmonary congestion*. Ini merupakan mekanisme utama terjadinya gagal jantung pada kardiomiopati iskemik dan non iskemik.

Gagal jantung diastolik terjadi bila terdapat gangguan relaksasi bilik jantung (misalnya penurunan komplians bilik jantung). Pada keadaan ini, berapapun volume darah yang memasuki bilik dapat menyebabkan tekanan lebih tinggi dari pada keadaan normal. Keadaan ini menyebabkan gangguan pada saat pengisian bilik jantung diastolik dan peningkatan *left ventricular end-diastolic pressure* (LVEDP). Peningkatan tekanan ini berimbas terhadap sistem paru-paru mengakibatkan kongesti paru-paru. Ini merupakan mekanisme utama gagal jantung pada penyakit jantung hipertensi, hipertrofi dan infiltratif.

Banyak penderita gagal jantung menderita sistolik maupun diastolik, terutama pada tingkat lanjut.

Left-sided heart failure terjadi pada gangguan bilik kiri (misalnya Infark miokard (IM), hipertensi, penyakit jantung katup) atau mengakibatkan disfungsi otot jantung global (misalnya kardiomiopati non iskemik). Menimbulkan gejala-gejala kongesti paru-paru (sesak nafas, orthopnea dan paroxysmal nocturnal dyspnea).

Right-sided heart failure sebagian besar terjadi sebagai kelanjutan dari left-sided heart failure tetapi dapat pula terjadi secara independent (misalnya infark bilik kanan, emboli paru-paru akut) dan menimbulkan gejala kongesti vena (edema, ascites, hepatomegali kongestif, distensi vena jugularis). Dapat pula diawali dari penyakit paru (misalnya hipertensi paru, penyakit paru obstruktif kronik (COPD)).

Gagal jantung sisi-kiri dan kanan seringkali terjadi bersamaan, dikenal dengan *biventricular heart failure*.

Low-output heart failure terjadi bila jantung tidak dapat memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Dapat terlihat sebagai berbagai bentuk gagal jantung sistolik maupun diastolik.

High-output heart failure terjadi bila fungsi normal jantung tidak dapat memenuhi kebutuhan darah tubuh yang meningkat. Misalnya pada keadaan tirotoksikosis, anemia dan fistula arteriovenous.

Gagal jantung akut terjadi gejala gagal jantung secara tiba-tiba pada penderita yang awalnya tidak bergejala, atau sebelumnya terkontrol. Biasanya terjadi pada keadaan: iskemi atau infark otot jantung, hipertensi berat, disfungsi katup mendadak (regurgitasi mitral iskemik, rupture mitral atau katup aorta)

Gagal jantung kronik gejala gagal jantung telah ada sejak lama. Gejala pada penderita dapat berkembang secara kronis atau terkontrol oleh terapi medis.

Seringkali, beberapa klasifikasi dapat digunakan untuk menggambarkan keadaan gagal jantung pada satu individu. Misalnya pada seorang pasien terjadi gagal jantung kronis, *left-sided* dan sistolik.

Klasifikasi lain yang digunakan adalah berdasarkan gejala dan aktifitas fisik yang dibuat oleh *New York Heart Association* (NYHA), yaitu:

- Kelas I: tidak terdapat keterbatasan fisik. Aktifitas fisik biasa tidak menimbulkan kelelahan (*fatigue*), berdebar-debar (palpitasi) dan sesak nafas (*dyspnoea*)
- Kelas II: terdapat keterbatasan fisik ringan. Merasa nyaman pada saat istirahat, tetapi aktifitas fisik biasa menimbulkan kelelahan (*fatigue*), berdebar-debar (palpitasi) dan sesak nafas (*dyspnea*)
- Kelas III: terdapat keterbatasan fisik sedang. Merasa nyaman pada saat istirahat, tetapi aktifitas fisik sangat ringan menimbulkan kelelahan (*fatigue*), berdebar-debar (palpitasi) dan sesak nafas (*dyspnea*)
- Kelas IV: tidak dapat melakukan aktifitas fisik dengan nyaman, pada saat istirahat gejala tetap timbul. Aktifitas fisik menambah berat gejala.

2.1.4. Mekanisme kompensasi

Pada keadaan gagal jantung, tubuh memberikan berbagai respons untuk membantu menjaga *cardiac output* dan perfusi jaringan tetap adekuat dengan mekanisme sebagai berikut:

- Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron yang mengakibatkan vasokonstriksi dan retensi natrium dan air.
- Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang mengakibatkan vasokonstriksi, peningkatan kontraktilitas ventrikel dan meningkatkan denyut jantung.
- Pelepasan vasopressin dan peptida natriuretik yang mengakibatkan retensi cairan, peningkatan *preload* dan pada akhirnya meningkatkan *stroke volume*.
- Pelepasan endotelin yang mengakibatkan vasokonstriksi lebih lanjut.

Meskipun pada awalnya mekanisme-mekanisme ini dapat menjaga ketersediaan darah pada jaringan, tetapi pada perjalanannya dapat menyebabkan berbagai gangguan. Peningkatan *afterload* yang disebabkan oleh angiotensin, norepinefrin dan endotelin dapat menurunkan *stroke volume* dan penurunan *cardiac output*. Penambahan beban darah pada jantung yang lemah dapat mengakibatkan kelebihan cairan dan peningkatan tekanan dalam jantung yang pada akhirnya dapat mengakibatkan edema paru.

Jantung yang mengalami kelemahan juga akan mengakibatkan perubahan struktur sebagai respons terhadap berkurangnya sel jantung (misalnya pada infark otot jantung), peningkatan *afterload* atau *overload* kronis. Sebagai respons awal terjadi hipertrofi bilik jantung diikuti dengan dilatasi bilik kiri jantung. Respons ini dapat membantu mengurangi tekanan dinding jantung. Namun demikian, hipertrofi progresif dan dilatasi pada akhirnya akan mengubah bentuk jantung menjadi bulat (*spherical LV cavity*). Proses ini dikenal sebagai *remodeling* ventrikel dan pada akhirnya berakibat peningkatan tekanan pada dinding dan penurunan fungsi sistolik bilik kiri jantung.

2.1.5. Penatalaksanaan

Penilaian Klinis

Menemukan gejala-gejala gagal jantung (sesak nafas, kelelahan dan *fatigue*) dan membedakannya dengan penyakit selain jantung melalui anamnesis yang tepat. Dilanjutkan dengan pemeriksaan fisik (keadaan umum, denyut nadi, tekanan darah, tanda-tanda *overload* cairan, suara paru dan jantung) yang teliti merupakan kunci utama mendiagnosis penderita gagal jantung.³

Pemeriksaan lanjutan

Dilanjutkan dengan pemeriksaan elektrokardiografi (EKG), foto toraks dan ekokardiografi. Lalu dilakukan pemeriksaan laboratorium peptida natriuretik (BNP, NT-proBNP).³

Terapi

Non farmakologis

- Aktivitas untuk menjaga stabilitas fisik (olah raga teratur), menghindari aktivitas yang memperburuk kondisi (pola makan yang buruk, merokok), dan deteksi dini perburukan gejala
- Tenaga kesehatan harus melakukan edukasi dan konseling terhadap penderita

Farmakologis

Tujuan farmakoterapi:

1. Prognosis: mengurangi angka kematian
2. Morbiditas: menghilangkan gejala dan tanda, meningkatkan kualitas hidup, menghilangkan edema dan retensi cairan, meningkatkan kapasitas exercise, mengurangi sesak dan fatigue, mengurangi kebutuhan rawat inap,
3. Preventif: mencegah kerusakan sel jantung, mencegah progresi kerusakan sel jantung, mencegah remodeling jantung, mencegah akumulasi cairan ulang dan munculnya gejala lain, mencegah rawat ulang di rumah sakit

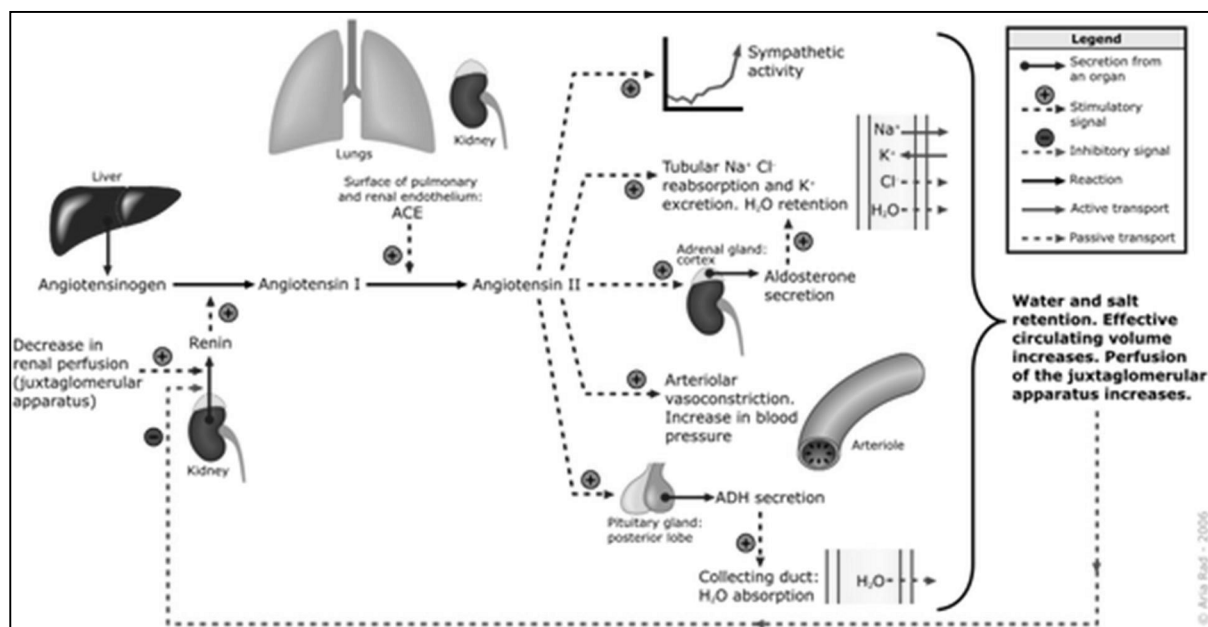
Secara ringkas, tujuan farmakoterapi pada GJ adalah untuk menghilangkan gejala, memperlambat progresi penyakit, dan meningkatkan harapan hidup. Farmakoterapi yang banyak digunakan pada gagal jantung meliputi:

1. Penghambat sistem renin angiotensin aldosteron
 - a. ACEI: captopril, lisinopril, ramipril, enalapril, fosinopril, quinapril
 - b. ARB: valsarta, candesartan, telmisartan, losartan
2. Beta-blocker: atenolol, metoprolol, bisoprolol, carvedilol
3. Diuretik: furosemide, hidroklorotiazid, metolazon
4. Agen inotropik: dobutamin, dopamine, digoksin, milrinone, amrinone,
5. Vasodilator langsung: hidralazine, isosorbid dinitrat, sodium nitroprusid
6. Antagonis reseptor aldosteron: spironolakton, eplerenon

2.2. Sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA)

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) adalah sistem hormon yang mengatur tekanan darah dan keseimbangan cairan tubuh. Beberapa mekanisme yang mendasari aktivasi SRAA pada gagal jantung adalah menurunnya perfusi ke ginjal, dan meningkatnya stimulasi simpatis di ginjal. Seperti terlihat pada gambar 1, aktivasi ini diawali dengan pelepasan renin dari aparatus jukstaglomerular di ginjal. Renin akan memotong empat asam amino dari angiotensinogen yang diproduksi oleh hati, sehingga membentuk angiotensin I. *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) akan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, yang merupakan

merupakan komponen aktif dan utama dari SRAA. Angiotensin II akan berikatan dengan reseptor AT1 dan menimbulkan efek fisiologis vasokonstriksi (penyempitan pembuluh darah), pelepasan aldosteron dan hipertrofi sel. Selain itu, angiotensin II juga akan berikatan dengan reseptor AT2 dan menimbulkan efek berlawanan yaitu vasodilatasi.^{18,19,4}



Gambar 2.1. Sistem renin-angiotensin-aldosteron.¹⁹

Renin adalah enzim protease yang diproduksi sel jukstaglomerular ginjal. Renin akan memotong angiotensinogen (yang diproduksi oleh hati) menghasilkan angiotensin I. *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) merupakan enzim yang berperan dalam metabolisme beberapa substrat, termasuk angiotensin I dan bradikinin. Angiotensin I akan diubah oleh ACE menjadi vasoaktif angiotensin II, sedangkan bradikinin akan dirusak oleh ACE menjadi produk yang tidak aktif. Namun, ACE bukanlah satu-satunya enzim yang berperan untuk memproduksi Ang-II. Ada beberapa enzim lain yang diketahui dapat memproduksi Ang-II, antara lain chymase, tripsin, tonin dan cathepsin.¹⁸

Angiotensin II memegang peran kunci dalam SRAA untuk menimbulkan efek biologis melalui efeknya dalam mengaktivasi beberapa reseptor. Aktivasi reseptor AT1 akan menimbulkan vasokonstriksi, pelepasan aldosteron yang akan meningkatkan tekanan darah dan

menimbulkan hipertrofi dan hiperplasia. Sebaliknya, aktivasi reseptor AT2 akan menghambat pertumbuhan sel, menyebabkan apoptosis sel. Aktivasi reseptor AT3 dan AT4 oleh angiotensin II sampai saat ini belum jelas efek fisiologisnya. Meskipun demikian, reseptor AT1 dianggap sebagai reseptor yang paling bertanggung jawab terhadap sebagian besar efek fisiologis dan patofisiologis dari angiotensin II.⁴

Sistem SRAA secara farmakologis dapat dihambat melalui beberapa cara yaitu penghambatan aktivitas ACE untuk mencegah terbentuknya Ang-II (ACEI) atau blokade/penyekatan reseptor angiotensin II (ARB) dan yang terbaru adalah penghambatan terhadap aktivitas renin.¹⁸

2.3. *Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)*

ACE inhibitor merupakan salah satu terapi standar untuk gagal jantung. Pada pasien gagal jantung kronik, ACEI memperbaiki parameter hemodinamik, kelas fungsional (berkurangnya gejala dan perbaikan toleransi latihan), mengurangi perawatan karena gagal jantung dan memperpanjang harapan hidup.¹³

2.3.1. *ACEI: efek neurohormon*

Pemberian ACEI akan menurunkan kadar angiotensin II dan aldosteron, disertai peningkatan pelepasan renin dan kadar angiotensin I. Oleh karena angiotensin II dapat merangsang pelepasan katekolamin, maka pemberian ACEI juga akan menurunkan kadar epinefrin, norepinefrin dan vasopresin. Selain itu, pemberian ACEI akan meningkatkan kadar bradikinin karena dihambatnya degradasi bradikinin. Peningkatan bradikinin ini akan disertai peningkatan kadar prostaglandin, prostasiklin dan oksida nitrit (*nitric oxide*, NO) dan akan memberikan efek vasodilatasi, antitrombotik dan antiproliferatif.¹³

2.3.2. ACEI: efek hemodinamik

Pemberian ACEI memperbaiki parameter hemodinamik pada pasien GJ, yaitu penurunan tahanan vaskular sistemik, tekanan baji kapiler paru (*pulmonary capillary wedge pressure*) dan tekanan atrium kanan. ACEI juga memperbaiki remodeling jantung, meliputi perbaikan diameter diastolik dan sistolik ventrikel kiri, peningkatan *cardiac output*, *stroke volume* dan fraksi ejeksi ventrikel kiri.^{20,21}

Di Carlo dkk meneliti pengaruh ACEI pada perubahan hemodinamik pada pasien GJ baik akut maupun kronik. Pemberian ACEI enalapril pada dosis 10 mg 2x/hari memperbaiki parameter hemodinamik berupa penurunan tahanan vaskular sistemik dan tekanan baji kapiler paru dan peningkatan *cardiac index* baik pada fase akut maupun kronik (segera dan 30 hari setelah pemberian obat).²¹

2.3.3. ACEI: efek pada gejala dan kapasitas latihan

ACEI memperbaiki gejala dan kapasitas latihan pasien GJ tergambar dari kesan subyektif yang disampaikan pasien berupa perbaikan kualitas hidup, derajat kelas fungsional NYHA, dan data obyektif berupa peningkatan lama waktu latihan.

Banyak penelitian yang menunjukkan manfaat ACEI dalam memperbaiki gejala dan kelas fungsional NYHA. Pada sebuah studi tersamar ganda selama 12 minggu, *Captopril Multicenter Research Group* menemukan bahwa perbaikan fungsional kelas NYHA ditemukan pada 61% pasien yang mendapat ACEI dan hanya pada 24% pasien yang mendapat plasebo. Perbaikan kelas fungsional ini terlihat pada minggu ke-2, ke-8 dan ke-12 setelah terapi dengan ACEI. Selain itu, data obyektif berupa lamanya waktu latihan (dengan treadmill) juga meningkat secara signifikan pada pasien yang diberikan captopril. Setelah terapi selama 12 minggu didapatkan peningkatan durasi latihan sebesar 24% pada kelompok captopril dan tidak ada perubahan pada kelompok plasebo (1988).

2.3.4. ACEI: efek pada harapan hidup

ACEI terbukti dapat: 1) meningkatkan harapan hidup pasien GJ tingkat lanjut pasien GJ kelas fungsional II dan III, dan 2) meningkatkan harapan hidup pasien dengan disfungsi ventrikel kiri asimtomatik akibat infark miokard.

Uji klinik pertama yang membuktikan manfaat ACEI dalam memperpanjang harapan hidup pasien GJ adalah CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) pada tahun 1987. Dalam uji klinik tersamar ganda, 253 pasien gagal jantung tingkat lanjut diacak menjadi kelompok placebo dan kelompok yang mendapatkan ACEI enalapril. Dalam *follow up* selama 1 tahun, pemberian enalapril menurunkan mortalitas secara nyata. Sedangkan uji klinik SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) yang dilakukan pada tahun 1991, membuktikan bahwa ACEI juga mampu meningkatkan harapan hidup pasien GJ kelas fungsional II – III. Studi ini melibatkan >2500 pasien, dan dilakukan *follow up* selama 4 tahun. Pemberian enalapril dapat menurunkan mortalitas yang signifikan (16%) dibanding kelompok placebo. Bukti bahwa ACEI meningkatkan harapan hidup pasien GJ kelas II – IV memberi landasan untuk merekomendasikan obat golongan ini sebagai terapi pilihan pertama pada pasien GJ.²²

2.3.5. ACEI: efek samping

Efek samping yang umum terjadi pada pemberian ACEI adalah hipotensi, batuk, hiperkalemia, sakit kepala, fatigue, mual dan gangguan fungsi ginjal. Batuk kering yang persisten merupakan efek samping yang sering terjadi dan dipercaya sebagai efek dari peningkatan level bradikinin, meskipun masih kontroversi. Ruam kulit dan perubahan rasa, kadang terjadi, lebih sering pada penggunaan captopril.^{26,27}

Gangguan ginjal merupakan efek samping yang cukup signifikan dari penggunaan ACEI. Mekanisme terjadi gangguan ginjal masih belum diketahui secara pasti. Beberapa peneliti memperkirakan berhubungan dengan efeknya terhadap fungsi homeostatik angiotensin II yaitu terhadap aliran darah ginjal. Aliran darah ginjal dapat dipengaruhi oleh angiotensin II karena vasokonstriksi arteriola eferen glomeruli ginjal, sehingga meningkatkan laju filtrasi glomerulus (LFG). Sehingga dengan mengurangi level angiotensin II, ACEI menurunkan LFG, penanda fungsi ginjal. Pada pasien dengan stenosis arteri renalis, ACEI dapat menginduksi atau

memperburuk gangguan ginjal, sehingga penggunaan ACEI pada pasien ini menjadi kontraindikasi. Demikian pula pada pasien yang mendapat terapi analgetik atau diuretik, apabila ketiga obat ini diberikan secara bersamaan, resiko terjadinya gagal ginjal menjadi sangat tinggi.^{26,27}

ACEI dapat menyebabkan hiperkalemia. Penghambatan angiotensin II mengakibatkan penurunan level aldosteron. Karena aldosteron meningkatkan ekskresi potasium, ACEI menyebabkan retensi potasium. Reaksi alergi berat sangat jarang terjadi. Beberapa pasien mengalami angioedema disebabkan peningkatan level bradikinin. Tampaknya terdapat predisposisi genetik terhadap efek samping ini, yaitu pasien yang kemampuan degradasi bradikinin lebih lambat daripada rata-rata.^{28,29}

Pada wanita hamil, ACEI yang diberikan pada trimester pertama dilaporkan dapat menyebabkan malformasi kongenital, *stillbirth* dan kematian neonatal. Abnormalitas yang dilaporkan diantaranya hipotensi, displasia ginjal, anuria/oliguria, oligohidramnion, gagal tumbuh, hipoplasia pulmoner, *paten duktus arteriosus* dan osifikasi tulang kepala inkomplet.²⁹

Rekomendasi penggunaan ACEI pada Gagal Jantung

Panduan terapi gagal jantung, baik dari Amerika maupun Eropa, menempatkan ACEI sebagai obat pilihan pertama pada semua kelas pasien GJ.^{3,30} Pemberian ACEI harus dimulai dengan dosis rendah dan dinaikkan bertahap dan perlahan sampai pada dosis yang terbukti efektif pada uji klinik. Tabel 1 menunjukkan dosis awal dan target dosis berbagai ACEI pada GJ.^{3,30}

Tabel 2.1. Dosis awal dan target dosis ACEI pada gagal jantung

Nama obat	Dosis awal	Target dosis
Captopril	6.25 mg (2x/hari)	50 mg (3x/hari)
Enalapril	2.5 mg (1x/hari)	10-20 mg (2x/hari)
Lisinopril	2.5 mg (1x/hari)	20-40 mg (1x/hari)
Ramipril	1.25 mg (1x/hari)	5-10 mg (1x/hari)
Trandolapril	0.4 mg (1x/hari)	4 mg (1x/hari)

2.4. Angiotensin receptor blocker (ARB)

Penyekatan SRAA dengan ARB secara konseptual akan memberikan efek penghambatan aktivitas Ang-II yang lebih komplisit dibanding ACEI karena dapat menghambat aktivitas Ang-II yang diproduksi melalui jalur non-ACE. Selain itu, blokade reseptor AT1 oleh ARB akan mengaktifkan reseptor AT2 yang secara teori akan meningkatkan manfaat ARB. Sebaliknya, pemberian ACEI tidak hanya menghambat produksi Ang-II, tetapi sekaligus menghambat degradasi bradikinin yang dapat meningkatkan manfaat ACEI.⁴ Fakta ini menegaskan kompleksnya mekanisme kerja ARB dan ACEI sehingga sering ditemukan fakta klinis yang tidak sesuai dengan teori.

Sebagian besar uji klinik yang menilai manfaat ACEI pada GJ dilakukan dengan membandingkan manfaat ACEI dengan plasebo, sedangkan uji klinik yang mengevaluasi manfaat ARB sebagian besar merupakan uji klinik yang membandingkan efek ARB dengan ACEI.^{18,26,27}

2.4.1. ARB: efek fisiologis dan fungsional

Manfaat terapi ARB dalam memperbaiki gejala klinis, kapasitas latihan dan hemodinamik pada pasien GJ hampir sama dengan manfaat yang diperoleh dengan pemberian ACEI. Kelebihan yang nyata adalah tingkat toleransi yang lebih tinggi dan tidak menyebabkan batuk.^{24,31}

Uji klinik *Evaluation of Losartan in the Elderly Trial* (ELITE-I) membandingkan efek losartan dan captopril pada 722 laki-laki dan wanita usia >65 tahun dengan gagal jantung NYHA kelas II-IV dan fraksi ejeksi <40%. Luaran utama adalah peningkatan kadar kreatinin >0.3 mg/dL dibanding data dasar. Studi selama 48 minggu ini menunjukkan bahwa kedua obat mempunyai efek yang hampir sama dalam memperbaiki kelas NYHA atau frekuensi peningkatan kreatinin serum. Namun, losartan lebih baik dalam hal luaran tersier (kematian dan perawatan rumah sakit karena gagal jantung). Toleransi terhadap penggunaan losartan juga lebih baik dibanding captopril.²⁶

2.4.2. ARB: efek pada harapan hidup

ARB terbukti meningkatkan harapan hidup pasien GJ dibanding placebo, namun perbandingan manfaat ARB dengan ACEI masih menjadi perdebatan. *Losartan Heart Failure Survival Study* (ELITE-II) dirancang untuk membandingkan manfaat ARB (losartan) dan ACEI (captopril) pada subyek usia >65 tahun dengan gagal jantung simtomatis dan fraksi ejeksi <40%). Penelitian ini mengevaluasi mortalitas karena semua sebab sebagai luaran utama. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua obat dalam luaran utama, sehingga disimpulkan bahwa ARB tidak superior dibanding ACEI. Uji klinik lain pada pasien disfungsi ventrikel kiri pascainfark miokard menunjukkan bahwa ARB (valsartan) tidak inferior dibanding ACEI (captopril). Namun, kombinasi kedua obat ini tidak memberikan manfaat yang lebih besar dibanding terapi tunggal.^{26,27}

Penggunaan kombinasi ACEI dan ARB sudah dievaluasi pada pasien GJ kelas ringan-sedang. *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) menilai manfaat pemberian ARB + ACEI dibanding placebo + ACEI pada 5010 pasien GJ NYHA kelas II atau III. Studi ini menunjukkan adanya sedikit penurunan gabungan luaran klinik (mortalitas dan perawatan rumah sakit) yang bermakna secara statistik pada kelompok yang diberikan ARB. Sayangnya, analisis subgrup pasien yang mendapat β -blocker menemukan adanya peningkatan mortalitas pada kelompok ARB (valsartan 16,4% vs placebo 12,5%; $p=0,018$).²³

Studi CHARM (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) menunjukkan bahwa penambahan candesartan dalam terapi standar (termasuk ACEI) dapat menurunkan mortalitas dan perawatan rumah sakit pasien GJ. Kombinasi candesartan dengan ACEI berhubungan dengan penurunan mortalitas dan perawatan rumah sakit dibanding yang hanya mendapatkan ACEI. Namun, dalam CHARM Alternative (candesartan dibandingkan dengan placebo pada pasien yang tidak toleran terhadap ACEI), terjadi peningkatan infark miokard sebesar 52%.³²

2.4.3. ARB: efek samping

Efek samping yang umum terjadi pada pemberian ARB adalah sakit kepala, hiperkalemia. Efek samping yang relatif lebih jarang berupa hipotensi ortostatik pada pemakaian pertama, ruam kulit, diare, dispepsia, gangguan fungsi hati, kram otot, myalgia, nyeri punggung, insomnia, penurunan level haemoglobin, gangguan fungsi ginjal, faringitis dan atau kongesti nasal.^{3,29}

Meskipun salah satu alasan utama pemilihan ARB adalah menghindari efek samping batuk kering atau angioedema yang disebabkan oleh ACEI, tetapi terapi ARB terkadang menimbulkan efek samping tersebut. Terdapat pula resiko untuk terjadinya angioedema pada pasien yang mengalami angioedema dengan terapi ACEI (*cross-reactivity*).³⁰

Rekomendasi penggunaan ARB

Pemberian ARB sangat direkomendasikan pada pasien GJ apabila pasien tidak toleran terhadap ACEI atau pada pasien yang sebelumnya sudah menggunakan ARB untuk indikasi yang lain. Penggunaan ARB untuk menggantikan ACEI pada pasien yang angioedema harus hati-hati mengingat, walaupun jarang, ARB juga dapat menimbulkan angioedema. Terjadinya efek samping hipotensi maupun insufisiensi renal akibat ARB kurang lebih sama dengan ACEI, tetapi pemberian kombinasi ACEI dan ARB akan menimbulkan efek samping hipotensi dan insufisiensi renal yang lebih tinggi dibanding terapi tunggal. Kombinasi antagonis aldosteron (spironolakton), ACEI dan ARB sebaiknya dihindari karena tidak ada data klinik yang mendukung, bahkan dapat meningkatkan resiko terjadinya hiperkalemia.^{3,30}

Tabel 2.2. Dosis awal dan target dosis ARB pada gagal jantung

Nama obat	Dosis awal	Target dosis
Candesartan	4 mg (<i>1x/hari</i>)	32 mg (<i>1x/hari</i>)
Valsartan	40 mg (<i>2x/hari</i>)	160 mg (<i>2x/hari</i>)

2.5. Hiperkalemia

2.5.1. Homeostasis kalium

Kalium merupakan kation yang terbanyak dalam tubuh manusia. Berfungsi untuk mengatur fungsi enzim di dalam sel dan penghantaran impuls saraf jaringan otot. Sebagian besar kalium berada di dalam sel (intraselular), sedangkan sisanya ekstraselular. Rasio kalium ekstra dan intra sel ini sangat mempengaruhi penghantaran impuls saraf jaringan otot. Tubuh manusia memiliki mekanisme tersendiri untuk mengatur homeostasis kalium dalam tubuh dan menjaga konsentrasi serum kalium normal berkisar antara 3,5 – 5,0 mmol/l. Homeostasis jangka pendek dipengaruhi oleh perpindahan kalium dari dalam keluar sel atau sebaliknya (*transcellular potassium shifts*). Homeostasis jangka panjang dipengaruhi oleh ekskresi kalium melalui ginjal (90%).^{28,33} Tabel 3 memperlihatkan distribusi kalium di dalam tubuh.

Tabel 2.3. Distribusi kalium dalam tubuh.²⁸

Cairan Intraselular, 3150 mEq (90%)	Cairan ekstraselular, 350 mEq (10%)
Otot, 2650 mEq (76%)	Plasma 15 mEq (0.4%)
Hati, 250 mEq (7%)	Cairan interstisial, 35 mEq (1%)
Eritrosit, 250 mEq (7%)	Tulang, 300 mEq (8.6%)
[K+] = 140–150 mEq/L	[K+] = 3.5–5.0 mEq/L

2.5.2. Homeostasis kalium ginjal

Kalium yang difiltrasi oleh ginjal (sekitar 700-800 mmol/hari) sebagian besar (sekitar 50%) direabsorpsi secara pasif di akhir tubulus konvolutus proksimal, kemudian dikeluarkan di bagian lengkung Henle desendens. Selanjutnya sebagian besar direabsorpsi kembali pada bagian lengkung Henle asendens, sehingga pada akhir tubulus konvolutus distal hanya 10% - 15% kalium yang difiltrasi yang masih berada di dalam lumen. Kalium sebagian besar disekresi oleh sel-sel utama di duktus kolektivus kortikalis dan duktus kolektivus medularis. Reabsorpsi kalium terjadi antar sel duktus kolektivus medularis. Kalium dalam urin merupakan selisih antara kalium yang disekresi dengan yang direabsorpsi. Pada saat tubuh kekurangan kalium, terjadi peningkatan reabsorpsi. Kalium yang direabsorpsi awalnya masuk ke interstitium medula,

kemudian disekresi ke pars recta dan bagian lengkung Henle desendens. Peran fisiologis kalium medullar ini kemungkinan untuk mengurangi kebocoran (*back-leak*) pada lumen tubulus kolektivus atau untuk meningkatkan sekresi kalium ginjal pada keadaan tubuh kelebihan kalium. Sekresi ini terjadi secara tidak langsung tetapi bersamaan dengan reabsorpsi natrium via *amiloride-sensitive sodium channel*; peningkatan reabsorpsi kalium menurunkan reabsorpsi natrium dan sebaliknya. Sehingga sekresi kalium dipengaruhi kemampuan sekretori *potassium channel*. Sebagai akibat, setiap kondisi yang menurunkan aktifitas *potassium channel* di ginjal akan menyebabkan hiperkalemia (misalnya: konsumsi amiloride atau defisiensi aldosteron) sementara peningkatan aktifitasnya mengakibatkan hipokalemia (misalnya aldosteronisme primer atau sindrom Liddle).³³

2.5.3. Penyebab hiperkalemia

Hiperkalemia adalah keadaan konsentrasi serum kalium $>5,0$ mmol/l. Hiperkalemia dapat terjadi sebagai akibat dari proses berikut:

1. Pseudohiperkalemia, yaitu hiperkalemia tanpa disertai peningkatan konsentrasi serum kalium tubuh. Penyebab tersering pseudohiperkalemia adalah hemolisis. Misalnya pada pasien dengan leukositosis atau trombositosis, iskemia pada pemakaian *tourniquet* dalam jangka waktu yang terlalu lama atau pengenggaman tangan pada saat pengambilan darah. Hal ini disebabkan kalium yang berada di dalam sel darah berpindah ke luar sel karena lisis yang terjadi.³³
2. Gangguan perpindahan kalium intra-ekstra sel.³³

- a. Insulin

Insulin yang berikatan dengan reseptornya menyebabkan hiperpolarisasi membran sel: (1) memfasilitasi uptake kalium. Setelah berikatan dengan reseptornya, insulin juga mengaktifasi pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$, mengakibatkan uptake kalium sel. Insulin dirangsang oleh intake makanan yang mengandung glukosa dan kalium. Hormon ini diperlukan untuk perpindahan kalium ke intra sel,

menumpuknya pada hati dan otot lurik, (2) terdapat satu perantara lain yang belum diketahui juga meningkatkan uptake kalium sel oleh insulin.

b. Katekolamin

Katekolamin merangsang ambilan kalium melalui reseptor adrenergic β_2 , menghasilkan 3,5 cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) yang mengaktivasi pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ yang selanjutnya menyebabkan pertukaran natrium - kalium sel.

c. β -blocker

β -blocker dapat menyebabkan hiperkalemia dengan cara mengurangi ambilan kalium intra sel. Biasanya pengurangan ambilan ini saja tidak akan berakibat hiperkalemia karena terdapat mekanisme kompensasi ginjal untuk menjaga konsentrasi kalium darah.

d. Keracunan digoksin

Reseptor pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ sangat spesifik terhadap digoksin. Pada dosis toksik digoksin dapat menghambat kerja pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ sehingga berakibat terjadinya hiperkalemia.

e. Asidosis metabolik

Pada keadaan asidosis metabolik, terdapat perpindahan kalium dari intra ke ekstra sel, sebagai mekanisme menetralkan elektrolit bertukar tempat dengan ion H^+ yang menuju intra sel. Peningkatan konsentrasi kalium plasma berkisar antara 0,2 – 1,7 mEq/L untuk setiap 0,1 unit penurunan pH arteri.

3. Gangguan fungsi ginjal.³³

a. Hiperkalemia dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) (LFG <20 mL/menit).

Konsentrasi serum kalium dapat terjaga dalam jumlah normal pada kondisi LFG >20 mL/menit. Penurunan LFG ringan dapat menyebabkan terjadinya hiperkalemia apabila terdapat beban kalium eksogen dan endogen yang berlebihan, serta obat-obatan yang dapat menyebabkan hiperkalemia (kalium sparing diuretic, NSAID, ACEI dan ARB).

- b. Hiperkalemia tanpa penurunan LFG (LFG >20 mL/menit), dapat terjadi pada:
- i. penurunan aldosteron dengan penurunan renin, misalnya pada nefropati diabetik dan diabetes mellitus umumnya
 - ii. penurunan aldosteron dengan konsentrasi renin normal, misalnya pada pemberian terapi ACEI dan ARB. Dapat pula terjadi pada gangguan pada korteks adrenal berupa defisiensi hormon glukokortikoid dan mineralokortikoid seperti pada penyakit Addison dan pada gangguan biosintesis aldosteron
 - iii. aldosteron normal (pseudohipoaldosteronisme). Mekanisme terjadinya hiperkalemia dimulai dari kegagalan reabsorpsi natrium yang menyebabkan penurunan volume dan aktivasi aksis rennin-aldosteron.

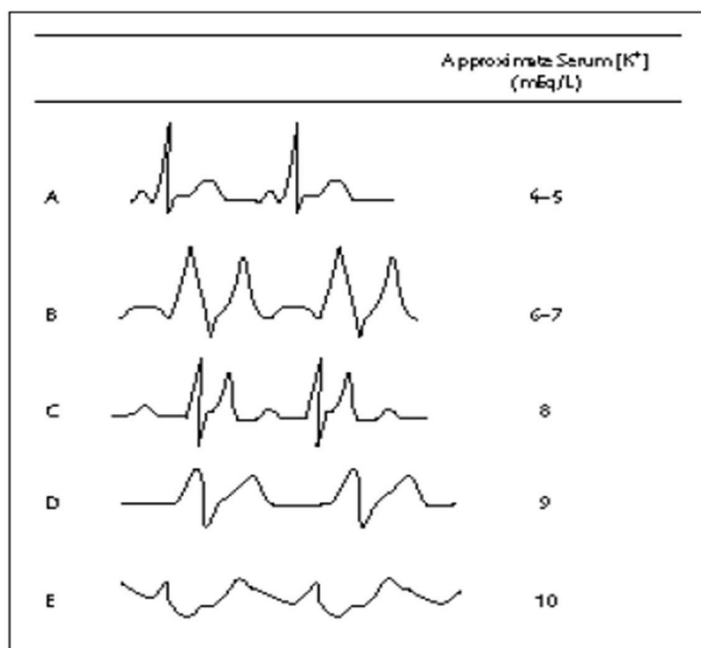
2.5.4. Manifestasi klinis hiperkalemia

Tanda dan gejala

Gejala umum yang timbul pada hiperkalemia adalah kelemahan otot dan aritmia jantung. Walaupun jarang, pernah dilaporkan adanya kelemahan otot berat hingga terjadi paralisis flaksid kuadriplegia. Saraf cranial dan otot-otot respirasi jarang terlibat.^{28,33}

Perubahan EKG pada hiperkalemia

Perubahan EKG sangat berharga dalam mendeteksi adanya hiperkalemia. Gambar 2 menunjukkan gambaran EKG seiring dengan derajat hiperkalemia.



Gambar 2.2. Perubahan gambaran EKG pada hiperkalemia: A. Gambaran EKG normal, B. Gelombang T yang meninggi dengan dasar menyempit merupakan tanda awal hiperkalemia, C. Gelombang P melebar dan kompleks QRS melebar pada kadar kalium >7 mEq/L, D. Pada peningkatan kalium yang lebih tinggi, gelombang P menjadi sulit diidentifikasi, E. Gambaran sinusoidal. Dikutip dari ref.²⁸

Meskipun perubahan gambaran EKG di atas sejalan dengan derajat hiperkalemia, akan tetapi pada sebagian pasien dapat terjadi perubahan gambaran EKG yang sangat cepat dari gambaran ringan sampai gambaran terminal dan gawat, sehingga pasien hiperkalemia dengan perubahan EKG manapun harus diperlakukan sebagai kasus gawat-darurat.³⁴

2.6. Hiperkalemia pada gagal jantung

Hiperkalemia pada penderita gagal jantung dipengaruhi oleh beberapa faktor yang berhubungan dengan gangguan proses homeostasis kalium tubuh, yaitu:

1. Penurunan kalium yang masuk ke dalam sel. Disebabkan keadaan penyerta seperti defisiensi insulin, hiperosmolalitas berhubungan dengan hiperglikemia dan peningkatan dosis β -blocker dan asidosis metabolik yang progresif.

2. Keadaan yang mengganggu ekskresi kalium. Ekskresi kalium mengalami penurunan karena 2 mekanisme umum, yaitu:
 - a. penurunan LFG, terutama akibat penurunan stroke volume jantung
 - b. farmakoterapi, termasuk diantaranya pemberian ACEI, ARB maupun antagonis reseptor aldosteron. Dalam hal ini ekskresi kalium menurun karena gangguan produksi dan kerja aldosteron pada ginjal.¹²
 - c. Hiperkalemia pada pemberian ACEI atau ARB.^{11,12}

Terdapat dua mekanisme yang mendasari terjadinya hiperkalemia pada terapi ACEI atau ARB, yaitu: penurunan LFG dan penurunan sekresi aldosteron.¹¹ Pada pasien GJ, penurunan LFG karena ACEI/ARB dapat terjadi secara mendadak, terutama bila LFG sangat tergantung pada peningkatan tonus arteriolar eferen yang dimediasi oleh Ang-II. Penurunan LFG dapat terjadi kapan saja pada pemberian ACEI/ARB:

- a. penurunan LFG mendadak dalam hitungan hari setelah pemberian terapi dimulai. Pola ini biasanya mencerminkan defisit cairan yang tidak diketahui atau gangguan mikrovaskular dan makrovaskular pada ginjal.
- b. penurunan LFG pada penderita gagal jantung dengan fungsi ginjal yang normal. Pola ini biasanya disebabkan adanya kontraksi cairan, baik karena penurunan volume darah yang mengalir ke ginjal maupun karena diare atau pemberian diuretik yang kuat .

2.7. Prediktor gangguan homeostasis kalium pada pasien gagal jantung

2.7.1. Umur

Peningkatan usia secara umum berpengaruh terhadap penurunan fungsi ginjal. Dengan demikian fungsi ekskresi kalium juga mengalami penurunan. Ditambah dengan penurunan LFG yang disebabkan oleh berkurangnya volume darah yang mengalir ke ginjal pada pasien gagal jantung maka dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar kalium.^{12,15} Penelitian yang dilakukan terhadap populasi berusia lanjut > 60 tahun mendapatkan peningkatan resiko terjadinya hiperkalemia pada pasien yang diterapi penghambat SRAA.

2.7.2. Jenis kelamin

Belum diketahui secara pasti mekanisme jenis kelamin mempengaruhi terjadinya hiperkalemia. Akan tetapi dari berbagai penelitian tentang faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya hiperkalemia pada pasien gagal jantung yang diterapi ACEI/ARB didapatkan hasil jenis kelamin laki-laki cenderung lebih beresiko mengalami hiperkalemia.^{10,12,26}

2.7.3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus mempengaruhi terjadinya hiperkalemia dengan dua mekanisme. Mekanisme pertama adalah dengan rendahnya insulin pada penderita diabetes mellitus menyebabkan up take kalium intra sel menjadi menurun sehingga kalium dalam darah meningkat, kedua adalah penurunan aldosteron dan renin (hiporenemik-hipoaldosteron) yang banyak dijumpai pada penderita diabetes mellitus menyebabkan penurunan ekskresi kalium tubuh sehingga terjadi hiperkalemia.^{9,11} Dari beberapa penelitian dengan *outcome* hiperkalemia pada pasien gagal jantung diperoleh hasil, diabetes mellitus merupakan prediktor tunggal maupun bersama-sama prediktor lain.

2.7.4. Digitalis

Digitalis merupakan obat yang banyak digunakan untuk terapi gagal jantung. Digitalis yang banyak digunakan adalah digoxin. Meskipun merupakan obat pilihan untuk terapi penyakit jantung, digitalis dilaporkan banyak menyebabkan intoksikasi digitalis. Hal ini disebabkan sempitnya margin antara dosis terapi dan dosis toksik, bahkan dilaporkan terjadi intoksikasi pada beberapa penderita sebelum mencapai dosis terapi. Mekanisme intoksikasi berkaitan dengan mekanisme kerja obat yaitu menghambat secara langsung atau tidak langsung pompa enzim Na/K-ATPase. Pada penderita yang mengalami intoksikasi digitalis dilaporkan terjadi hipokalemia dan gangguan fungsi ginjal, di samping gangguan irama jantung, gangguan cerna dan syaraf.²⁹

2.7.5. β -bloker

β -bloker terbukti dapat menurunkan angka kematian penderita gagal jantung sebanyak 30%, jika diberikan sesuai dosis dan kasus. Namun demikian secara umum β -bloker mempunyai efek samping meningkatkan kadar kalium darah. Peningkatan ini terjadi melalui dua mekanisme

yaitu: mekanisme pertama adalah β -bloker menekan pelepasan renin yang distimulasi oleh katekolamin, sehingga sintesis aldosteron menurun dan menyebabkan hiperkalemia, mekanisme kedua adalah β -bloker menurunkan uptake kalium intra sel. Pada keadaan normal, agonis berikatan dengan reseptor beta₂-adrenergic merangsang pembentukan siklik AMP, yang bekerja melalui protein kinase A untuk mengaktifkan pompa Na/K-ATPase untuk memasukkan kalium ke dalam sel. Penghambatan reseptor beta₂-adrenergic oleh β -bloker menghambat proses tersebut.²⁹

2.7.6. Anti Inflamasi Non Steroid

Homeostasis kalium terganggu oleh Anti Inflamasi Non Steroid dengan proses penghambatan sintesis prostaglandin ginjal. Prostaglandin yang dihambat ini berfungsi untuk menstimulasi sintesis renin ginjal dan selanjutnya mempengaruhi sintesis aldosteron. Dengan terhambatnya sintesis aldosteron, maka ekskresi kalium pun terhambat dan menyebabkan peningkatan kadar kalium darah.⁴⁷

2.7.7. Diuretik

Diuretik adalah obat-obatan yang ditujukan untuk meningkatkan output urin dari ginjal. Peningkatan ini terjadi dengan cara mengubah homeostasis natrium oleh ginjal. Jika ginjal mengekskresi lebih banyak natrium, maka ekskresi air pun akan meningkat. Sebagian besar diuretik menghasilkan diuresis dengan menghambat reabsorpsi natrium pada segmen yang berbeda-beda pada sistem tubuler. Seringkali kombinasi dua diuretik diberikan untuk memberikan hasil yang lebih efektif (efek sinergis). Diharapkan dengan kombinasi diuretik maka segmen yang diganggu reabsorpsinya lebih dari satu tempat sehingga meningkatkan efek.

1) Loop diuretik dan Thiazide

Kedua diuretik ini bekerja dengan meningkatkan delivery natrium ke segmen distal dari tubulus distal. Kondisi ini meningkatkan pengeluaran kalium sehingga berpotensi mengakibatkan hipokalemia, karena peningkatan konsentrasi natrium tubulus distalis menstimulasi pompa natrium untuk meningkatkan reabsorpsi natrium untuk menggantikan kalium dan ion hidrogen, yang hilang melalui urin. Sebagian penurunan kalium pada penggunaan kedua obat ini merupakan akibat dari aktivasi SRAA yang terjadi karena penurunan volume darah dan tekanan arteri. Peningkatan aldosteron menstimulasi reabsorpsi natrium dan meningkatkan ekskresi kalium dan ion hidrogen melalui urin.^{29,47}

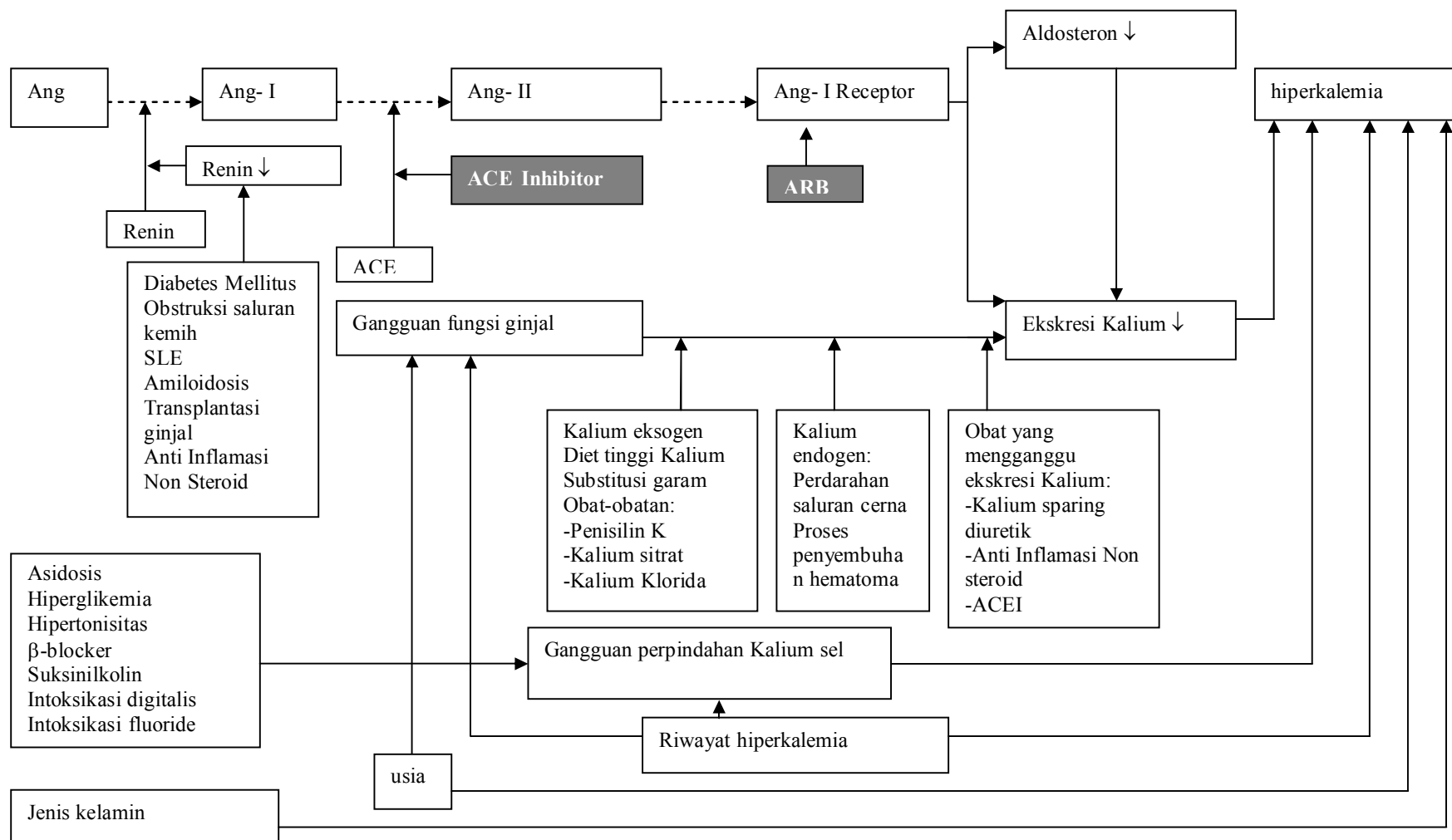
2) Kalium sparing diuretik

Berbeda dengan Kedua diuretik sebelumnya, kalium sparing diuretik tidak bekerja secara langsung pada transport natrium. Kalium sparing diuretik, seperti amiloride, triamterene dan spironolakton, digunakan untuk meningkatkan pengeluaran natrium dan mengurangi ekskresi kalium dengan tujuan mengurangi hipokalemia karena diuretik. Obat ini sering kali menimbulkan hiperkalemia pada beberapa pasien. Terdapat dua mekanisme terjadinya hiperkalemia pada obat-obat ini yaitu: pada Spironolakton yang merupakan antagonis aldosteron, secara kompetitif menghambat ikatan antara aldosteron dan reseptor sel, sehingga berakibat kepada penurunan ekskresi kalium. Amiloride dan triamterene menurunkan sekresi kalium dengan mengurangi reabsorpsi kalium sel sehingga menurunkan pergerakan kalium intra sel ke lumen dan mengurangi sekresi kalium.⁴⁷

2.7.8. Kreatinin

Kreatinin adalah substansi yang dihasilkan dari metabolisme kreatin, dapat dijumpai dalam darah, urin dan jaringan otot. Kreatinin diukur dalam darah dan tes urin sebagai indikator fungsi ginjal. Kadar serum kreatinin normal berkisar antara 0,5 sampai 1,1 mg/dL pada wanita dan 0,6 sampai 1,2 mg/dL pada pria. Kadar berkurang pada usia lanjut.⁴⁶ Pada penggunaan obat-obatan penghambat SRAA, kadar kreatinin menunjukkan peningkatan pada awal terapi, akan tetapi akan menurun kembali setelah 2 bulan terapi. Disebutkan bahwa terapi penghambat SRAA (ACEI/ARB) bersifat protektif terhadap perburukan fungsi ginjal. Kadar kreatinin yang meningkat secara kasar menunjukkan penurunan fungsi ginjal, sehingga diduga dengan peningkatan kreatinin maka kadar kalium tentu juga akan meningkat.

Gambar 2.3. Kerangka teori penelitian: Hiperkalemia pada pasien gagal jantung yang diterapi ARB atau ACEI (Dari berbagai sumber: Rastergar A, Soleimani M (2001), Palmer B.F (2004), Hollander-Rodriguez J.C, Calvert J.F (2006), Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y (2007), Segura J, Ruilope L.M (2008))



BAB III

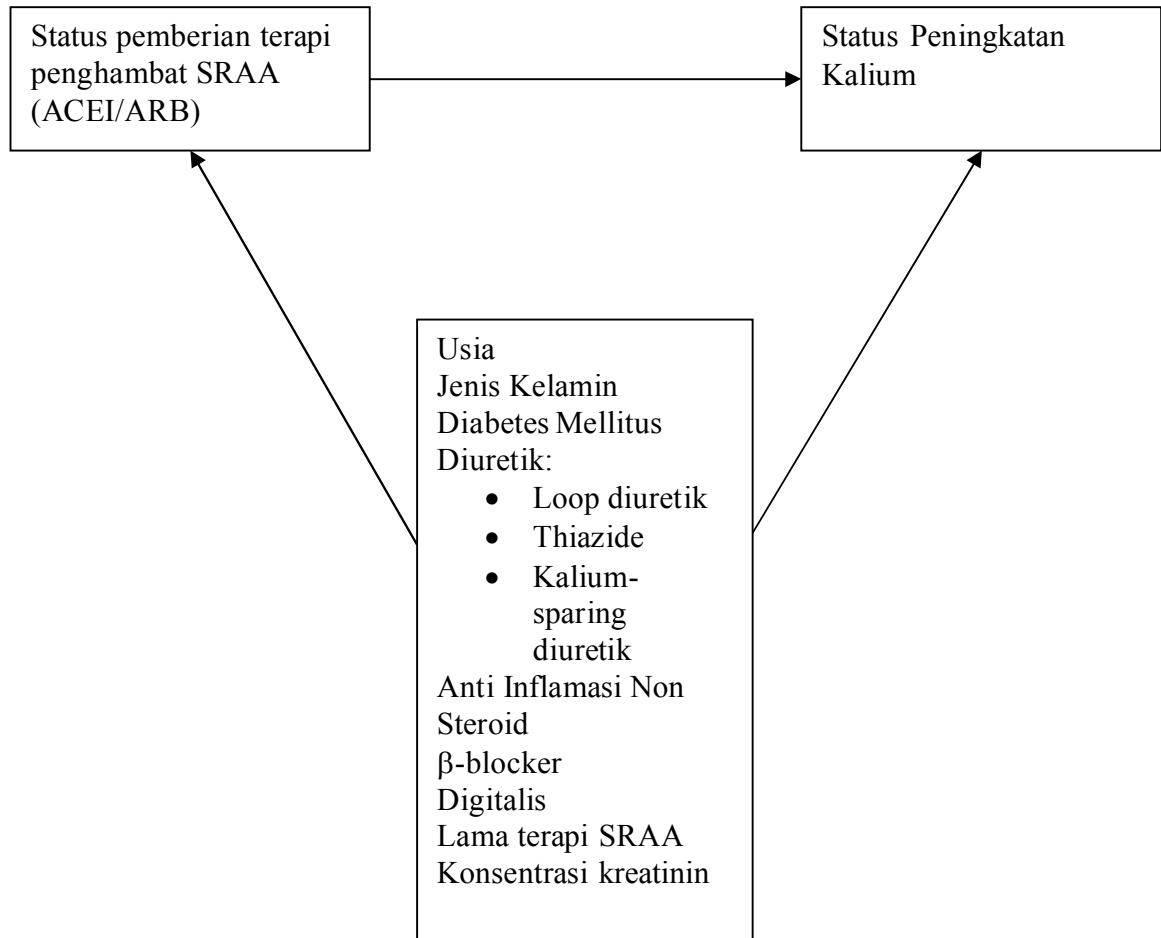
KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1. Kerangka Konsep

Jika memperhatikan kerangka teori dan tinjauan pustaka yang telah dipaparkan pada bab sebelumnya, terlihat bahwa terdapat banyak faktor predisposisi yang menyebabkan terjadinya peningkatan kalium yang dapat mengakibatkan hiperkalemia pada penderita gagal jantung. Namun demikian pada penelitian ini difokuskan untuk meneliti hubungan antara pemberian terapi ARB/ACEI dengan proses peningkatan kalium pada awal terapi. Variabel terikat (*Dependent variable*) dalam penelitian ini adalah peningkatan kadar kalium dalam darah, sedangkan variabel bebas (*Independent variable*) dalam penelitian ini adalah pemberian terapi ARB/ACEI. Selain itu diteliti pula faktor-faktor lain (kovariat) yang berpengaruh yaitu karakteristik penderita gagal jantung (usia, jenis kelamin), penyakit penyerta (DM, Hipertensi), dan pemberian obat-obat lain (Digitalis, β -blocker, Anti Inflamasi Non Steroid dan Diuretik).

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data dari rekam medik pasien. Oleh karena itu penelitian ini sangat tergantung kepada kelengkapan data yang terdapat dalam rekam medik pasien gagal jantung yang di rawat inap. Dengan merujuk kepada kerangka teori yang telah dibuat pada tinjauan pustaka dan mengingat keterbatasan waktu dan data, maka disusunlah kerangka konsep sebagai berikut:

Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian Peningkatan kalium pada pasien gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA (ACEI atau ARB)



3.2. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan resiko peningkatan kalium setelah pemberian terapi ACE dibandingkan dengan pemberian terapi ARB pada penderita gagal jantung

3.3. Definisi Operasional

Tabel.3.1. Definisi Operasional penelitian peningkatan kalium pada pasien gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA (ACEI atau ARB)

No	Keterangan	
1	Variabel	Status Peningkatan kalium
	Definisi	Keadaan konsentrasi serum kalium yang meningkat pada pemeriksaan sesaat sebelum keluar dari rumah sakit, dibandingkan pada pemeriksaan awal masuk rawat inap
	Alat ukur	Catatan pemeriksaan laboratorium kalium
	Metode ukur	Observasi catatan pemeriksaan laboratorium kalium
	Hasil ukur	1= Ada peningkatan 0= Tidak ada peningkatan
	Skala ukur	Nominal
2	Variabel	Status Terapi penghambat Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (SRAA)
	Definisi	Pasien rawat inap yang didiagnosis Gagal Jantung (GJ) dan diterapi SRAA (ACEI/ARB). Dilihat dari rekam medik pasien, pasien menerima terapi SRAA (ACEI/ARB) pada saat masuk dan keluar RS.
	Alat ukur	Rekam medik pasien
	Metode ukur	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur	1= Terapi Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors (ACEI) 0= Terapi Angiotensin-receptor blockers (ARB)
	Skala ukur	Nominal
3	Variabel	Umur
	Definisi	Lama waktu hidup subyek dihitung dalam tahun penuh sampai masuk RSJPDHK
	Alat ukur	Rekam medik pasien
	Metode ukur	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur	1= ≥ 60 tahun 0= < 60 tahun
	Skala ukur	Nominal
4	Variabel	Jenis kelamin
	Definisi	Jenis kelamin penderita sebagaimana tercantum dalam rekam medik
	Alat ukur	Rekam medik pasien
	Metode ukur	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur	1= Laki-laki 0= perempuan
	Skala ukur	Nominal
5	Variabel	Status Diabetes Mellitus (DM)

No	Keterangan
	Definisi
	Status sakit DM penderita sebagaimana tercantum dalam rekam medik
	Alat ukur
	Rekam medik pasien
	Metode ukur
	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur
	1=Memiliki riwayat DM 0=Tidak memiliki riwayat DM
	Skala ukur
	Nominal
6	Variabel
	Status Pemberian terapi loop-diuretik
	Definisi
	Pasien rawat inap yang didiagnosis GJ diberi loop-Diuretik selain diberi terapi penghambat SRAA
	Alat ukur
	Rekam medik pasien
	Metode ukur
	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur
	1= Menerima terapi loop-diuretik 0= Tidak menerima terapi loop-diuretik
	Skala ukur
	Nominal
7	Variabel
	Status Pemberian terapi diuretikThiazide
	Definisi
	Pasien rawat inap yang didiagnosis GJ diberi diuretik Thiazide selain diberi terapi penghambat SRAA
	Alat ukur
	Rekam medik pasien
	Metode ukur
	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur
	1= Menerima terapi diuretik Thiazide 0= Tidak menerima terapi diuretik Thiazide
	Skala ukur
	Nominal
8	Variabel
	Status Pemberian terapi kalium-sparing diuretik
	Definisi
	Pasien rawat inap yang didiagnosis GJ diberi kalium-sparing diuretik selain diberi terapi penghambat SRAA
	Alat ukur
	Rekam medik pasien
	Metode ukur
	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur
	1= Menerima terapi kalium-sparing diuretik 0= Tidak menerima terapi kalium-sparing diuretik
	Skala ukur
	Nominal
9	Variabel
	Status Pemberian terapi Anti Inflamasi Non Steroid (AINS)
	Definisi
	Pasien rawat inap yang didiagnosis GJ diberi AINS selain diberi terapi penghambat SRAA
	Alat ukur
	Rekam medik pasien
	Metode ukur
	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur
	1= Menerima terapi AINS 0= Tidak menerima terapi AINS
	Skala ukur
	Nominal
10	Variabel
	Status Pemberian terapi β- blocker

No	Keterangan	
	Definisi	Pasien rawat inap yang didiagnosis GJ diberi β - blocker selain diberi terapi penghambat SRAA
	Alat ukur	Rekam medik pasien
	Metode ukur	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur	1= Menerima terapi β - blocker 0= Tidak menerima terapi β - blocker
	Skala ukur	Nominal
11	Variabel	Status Pemberian terapi digitalis
	Definisi	Pasien rawat inap yang didiagnosis GJ diberi digitalis selain diberi terapi penghambat SRAA
	Alat ukur	Rekam medik pasien
	Metode ukur	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur	1= Menerima terapi digitalis 0= Tidak menerima terapi digitalis
	Skala ukur	Nominal
12	Variabel	Lama pemberian terapi SRAA
	Definisi	Lama pemberian terapi SRAA dari pemeriksaan kadar kalium awal dan akhir
	Alat ukur	Rekam medik pasien
	Metode ukur	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur	1= ≥ 10 hari 0= < 10 hari
	Skala ukur	Nominal
13	Variabel	Konsentrasi kreatinin di awal pemberian SRAA
	Definisi	Konsentrasi kreatinin darah penderita pada awal masuk RSJPDHK
	Alat ukur	Rekam medik pasien
	Metode ukur	Observasi Rekam Medik pasien
	Hasil ukur	1= ≥ 2 mg/dl 0= < 2 mg/dl
	Skala ukur	Nominal

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Desain penelitian

Dalam lingkup Epidemiologi klinik penelitian ini merupakan Studi *treatment* untuk menilai efek samping atau efek yang tidak diharapkan (*unintended effect*) dari suatu obat.³⁵ Penelitian semacam ini juga disebut penelitian *pharmacoepidemiology*.³⁶ Desain penelitian yang digunakan adalah kohort retrospektif.³⁷

Studi *treatment* adalah istilah umum untuk suatu tindakan yang bertujuan untuk mengubah prognosis pasien dan termasuk didalamnya terapi obat, bedah, fisioterapi, perubahan gaya hidup seperti latihan fisik, dan tindakan preventif seperti pemberian vaksinasi. Dalam menghadapi suatu kasus, klinisi akan mempertimbangkan perjalanan alamiah penyakit, lalu menentukan terapi untuk meningkatkan prognosis penyakit yang diderita. Dalam penentuan *treatment* ini, sangat penting untuk mengetahui efek samping *treatment* yang dipilih. Studi *treatment* menggunakan prinsip-prinsip studi etiologi dan studi prognostik. Prinsip studi etiologi digunakan karena umumnya studi *treatment* merupakan suatu studi kausal, yaitu menilai efek sebenarnya dari suatu *treatment*, bebas dari pengaruh *confounding*. Sedangkan prinsip-prinsip studi prognostik digunakan karena untuk menilai efek samping suatu obat berdasarkan probabilitas seperti menilai prognosis.³⁵

Kohort adalah sekelompok subyek yang memiliki pengalaman yang sama pada suatu waktu tertentu. Pengalaman yang sama pada kelompok kohort ini dapat berupa karakteristik demografi, misalnya lahir pada tahun atau tempat yang sama, akan tetapi pada penelitian kohort pengalaman yang sama adalah karakteristik yang dianggap faktor resiko potensial terhadap terjadinya suatu penyakit atau *outcome*. Suatu kelompok kohort diikuti sampai terjadi suatu penyakit atau *outcome* tertentu.³⁷

Desain penelitian kohort merupakan desain penelitian epidemiologi analitik observasional yang mempelajari hubungan antara faktor resiko dengan efek atau penyakit tertentu. Penelitian kohort biasanya digunakan untuk membandingkan kelompok terpapar dengan kelompok tidak terpapar, namun demikian dapat digunakan juga untuk membandingkan dua kelompok paparan (faktor resiko) tertentu. Penelitian kohort dapat dilakukan prospektif, sebelum *outcome* terjadi, maupun retrospektif, setelah *outcome* terjadi.³⁶

Penelitian ini ingin membandingkan kelompok terapi ACEI dengan kelompok terapi ARB, terhadap terjadinya peningkatan kadar kalium darah beberapa waktu setelah pemberian terapi. Kedua kelompok ditentukan, lalu diikuti selama dirawat dirumah sakit, dan *outcome* berupa status peningkatan kalium pada saat *discharge* dari rumah sakit. Selanjutnya resiko peningkatan kalium kelompok ACEI dibandingkan dengan kelompok ARB.

Desain Kohort yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kohort Retrospektif atau Kohort historikal, kelompok ACEI dan kelompok ARB berasal dari frame yang sama yaitu rekam medik pasien rawat inap RSJPD Harapan kita dengan diagnosis Gagal Jantung selama periode satu tahun. Pada kedua kelompok dikumpulkan data kadar Kalium darah pada saat masuk dan keluar dari rumah sakit. Penelitian ini untuk membandingkan resiko peningkatan kalium pada kelompok ACEI dengan kelompok ARB.

4.2.Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah (RSJPD) Harapan kita. Waktu penelitian Juli - September 2010.

4.3. Populasi dan sampel

4.3.1. Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah penderita gagal jantung yang menjalani rawat inap dan mendapatkan terapi ACEI atau ARB di RSJPD Harapan kita, pada bulan Januari sampai Desember 2006.

4.3.2. Sample

Sampel penelitian adalah seluruh penderita gagal jantung yang menjalani rawat inap di RSJPD Harapan kita, pada bulan Januari sampai Desember 2006 dan mendapatkan terapi ACEI (kelompok ACEI) dan ARB (kelompok ARB). Sampel ini diperoleh dari catatan rekam medik penderita gagal jantung yang dirawat inap di RSJPD Harapan kita, pada bulan Januari sampai Desember 2006 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan.

4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi:

- a. Pasien gagal jantung (menurut definisi ESC/WHO) yang menjalani rawat inap di RSJPD Harapan Kita, pada bulan Januari sampai Desember 2006 dan memiliki catatan medik yang lengkap, antara lain:
 - Mendapat terapi ACEI atau ARB
 - Kadar kalium darah pada awal pemberian obat $\leq 5,0$ mmol/L
 - Terdapat data pemeriksaan elektrolit (K^+) minimal 2x selama masa Observasi
 - Kadar kreatinin < 5 mg/dL
- b. Usia lebih 18 tahun

Kriteria Eksklusi:

- a. Penderita mengalami asidosis metabolik selama masa observasi
- b. Penderita menjalani cuci darah selama masa observasi
- c. Penderita mendapatkan obat-obatan penambah kalium

4.5. Besar sampel

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan rumus Lemeshow 1997^{37,38}, sebagai berikut:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

$n_1 = n_2 = n$ = Besar sampel pada kelompok terpapar dan tidak terpapar

$Z_{1-\alpha/2}$ = Derajat kemaknaan = 0,05 (5%), $Z_{\alpha} \rightarrow 1,96$

$Z_{1-\beta}$ = Kekuatan uji (power of test) = 90%, $Z_{1-\beta}(0,20) \rightarrow 0,84$

P_1 = Proporsi kalium meningkat pada kelompok yang mendapatkan ACEI, sebesar 70% (Perazella, 2000)

P_2 = Proporsi kalium meningkat pada kelompok yang mendapatkan ARB, sebesar 35%

\bar{P} = $(P_1 + P_2)/2 = (60+40)/2 = 50$

Dari perhitungan sampel seperti rumus tersebut di atas, dengan kekuatan uji 90% dan derajat kemaknaan 5%, maka didapatkan jumlah sampel minimal untuk kelompok ACEI dan

ARB, yaitu masing-masing sebesar 71 orang. Jadi secara keseluruhan jumlah total sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini sebesar 142.

4.6. Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Langkah pertama yang dilakukan adalah mendata semua penderita gagal jantung yang di rawat inap di RSJPD Harapan Kita periode Januari – Desember 2006 dengan melihat register pasien pada kurun waktu tersebut. Diperoleh 1000 subyek.
2. Dari seluruh subyek, dipilih subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Diperoleh 217 subyek.
3. Kemudian dari data tersebut diidentifikasi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok ACEI (pasien gagal jantung yang dirawat inap dan mendapatkan ACEI) sebanyak 146 orang dan kelompok ARB (pasien gagal jantung yang dirawat inap dan mendapatkan ARB) sebanyak 71 orang
4. Jika jumlah subyek melebihi jumlah minimal sampel maka seluruh sampel akan disertakan dalam penelitian karena dapat menghasilkan power yang lebih tinggi

4.7. Pengumpulan data penelitian

Pengumpulan data dilakukan dengan membuat formulir pengumpulan data. Formulir ini kemudian diisi sesuai dengan variabel yang akan diteliti dengan cara memindahkan isi rekam medik pasien kedalam formulir tersebut.

4.8. Pengolahan dan Analisis Data

4.8.1. Pengolahan data

Data yang telah dikumpulkan selanjutnya dioleh, baik secara manual maupun menggunakan bantuan komputer dengan tahapan sebagai berikut:

1. Pemeriksaan data

Data yang telah dikumpulkan selanjutnya diperiksa ketepatan dan kelengkapan pengisian formulir pengumpulan data sehingga memudahkan pengolahan selanjutnya

2. Pemberian kode (coding)

Masing-masing jawaban diberi kode angka-angka yang sesuai dengan yang telah ditentukan. Hal ini untuk mempercepat pada saat proses entry data dan mempermudah pada saat analisa data.

3. pemindahan data ke komputer

Kode-kode jawaban yang telah diberikan selanjutnya dipindahkan ke komputer. Hasil akhir pemindahan data tersebut akan merupakan tabel induk di komputer dari semua form isian. Kemudian data tersebut ditransfer ke program SPSS 16 untuk diolah dan dianalisis lebih lanjut.

4.8.2. Analisis data

Analisis data pada variabel yang diteliti akan dilakukan secara univariat, bivariat dan multivariat, dengan menggunakan bantuan *software SPSS versi 16*.

Langkah-langkah analisis data yang dilakukan,⁴⁰ adalah sebagai berikut:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat adalah analisis deskriptif yang bertujuan untuk menjelaskan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti dan komparabilitas kelompok ACEI dengan ARB. Analisis ini dimulai dengan tahapan deskriptif dengan membuat tabel distribusi frekuensi berupa rata-rata dan standar deviasi untuk variabel berskala continue/numerik dan proporsi untuk variabel kategorik dengan *confidence interval 95%*.

2. Analisis bivariat

Pada analisis bivariat dilakukan perhitungan statistik untuk melihat hubungan dan kekuatan hubungan antara terapi ACEI/ARB (variabel independen/bebas) dengan terjadinya hiperkalemia (variabel dependen/terikat). Tujuan melakukan analisis ini untuk mencari kandidat variabel untuk dimasukkan ke dalam multivariat.

a. Relative Risk

Pada analisis bivariat dengan desain kohort ini akan diperoleh ukuran asosiasi berupa *Relative Risk (RR)*. Perhitungan RR diperoleh dengan membandingkan resiko terjadinya hiperkalemia pada kelompok ARB dengan kelompok ACEI.

Tabel. 4.1. Perhitungan RR dengan tabel 2 x 2

	<i>Hiperkalemia</i>	<i>Tidak hiperkalemia</i>	Jumlah
Terapi ARB	a	b	a+b
Terapi ACEI	c	d	c+d
Jumlah	a+c	b+d	a+b+c+d

Dari tabel diatas, Resiko Relatif (RR) dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Resiko Relatif (RR)} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Interpretasinya adalah sebagai berikut:

- Bila $RR = 1$, artinya tidak ada perbedaan resiko terjadinya peningkatan kalium pada kelompok ACEI dan ARB
- Bila $RR > 1$, artinya resiko terjadinya peningkatan kalium pada kelompok ACEI lebih tinggi dibanding kelompok ARB
- Bila $RR < 1$, artinya resiko terjadinya hiperkalemia pada kelompok ACEI lebih rendah dibanding kelompok ARB

Perhitungan RR juga dilakukan pada variabel independen lain dengan Hiperkalemia, yang bertujuan untuk melihat apakah variabel tersebut berpotensi menjadi kandidat yang akan masuk ke dalam analisis multivariat dengan melihat nilai P. Bila nilai $P < 0,25$ maka variabel ini akan menjadi kandidat analisis multivariat, sebaliknya bila nilai $P > 0,25$, variabel tidak dimasukkan ke dalam multivariat kecuali bila secara substansi variabel tersebut mempunyai hubungan yang kuat dengan hiperkalemia.⁴⁰

b. **Confidence Interval**

Selanjutnya untuk mengetahui tingkat kemaknaan hubungan digunakan juga perhitungan *Confidence Interval (CI)*. *CI* ini dihitung dengan derajat kepercayaan 95%. *CI* selalu diperlukan untuk mendampingi nilai RR untuk menarik kesimpulan tentang ada tidaknya suatu asosiasi antara faktor resiko dengan hasil jadi. Interval kepercayaan ini juga diperlukan karena RR yang dihasilkan merupakan nilai perkiraan pada titik tertentu dari suatu populasi. Nilai perkiraan ini mungkin tidak tepat, jadi masih terdapat nilai kisaran dari yang terendah sampai nilai tertinggi yang masih dapat dipercaya. Jadi selain

memperhatikan nilai RR, dalam menarik kesimpulan juga harus dilihat nilai CI dari faktor resiko yang bersangkutan.⁴⁰

3. Analisis multivariat

Analisis yang terakhir adalah analisis multivariat dengan regresi logistik. Analisis dengan menggunakan regresi logistik dilakukan karena jenis data pada variabel dependen adalah nominal yaitu terjadi peningkatan kalium dan tidak. Analisis ini bertujuan untuk mengestimasi secara valid hubungan satu variabel independen (terapi penghambat SRAA) dan variabel dependen (status peningkatan kalium) dengan mengontrol kovariat (Usia, Jenis Kelamin, Diabetes Mellitus, Diuretik, Digitalis, β -blocker, Anti Inflamasi Non Steroid, Kreatinin, dan lama pemberian terapi penghambat SRAA). Sesuai dengan tujuan tersebut maka analisis yang digunakan adalah analisis regresi logistik dengan menggunakan model faktor resiko, yaitu pemodelan dengan tujuan untuk mengestimasi satu variabel independen terhadap variabel dependen dengan mengontrol beberapa variabel perancu.⁴³

Langkah-langkah yang dilakukan dalam analisis multivariat adalah sebagai berikut:

a. Tahap pemodelan

Melakukan seleksi dengan cara analisis bivariat antara variabel konfounding dengan variabel dependen. Bila hasil uji bivariat mempunyai nilai $p < 0,25$, maka variabel tersebut dapat masuk ke dalam model multivariat. Namun dapat juga $p \text{ value} > 0,25$ tetap ikut dimasukkan ke dalam analisis multivariat bila variabel tersebut secara substansi dipandang penting.

b. Tahap pemodelan lengkap

Dilakukan dengan memasukkan variabel utama, semua kandidat konfounder dan kandidat interaksi

c. Tahap penilaian Interaksi

Penilaian interaksi dilakukan secara substansi, dibantu pengujian interaksi dengan melihat nilai kemaknaan uji statistik. Faktor kovariat dianggap memiliki efek interaksi secara bermakna dan dapat dimasukkan ke dalam model bila nilai $p < 0,05$. Penilaian interaksi dilakukan dengan cara mengeluarkan variabel interaksi yang nilai p -nya tidak bermakna. Pengeluaran dilakukan secara berurutan satu-persatu dari nilai p paling besar.

d. Tahap penilaian confounding

Dilakukan dengan cara melihat perbedaan nilai OR untuk variabel utama dengan dikeluarkannya variabel kandidat konfounding, bila setelah dikeluarkan diperoleh selisih OR $> 10\%$, maka variabel tersebut dinyatakan sebagai konfounding dan harus tetap berada di dalam model.

e. Tahap penyusunan model akhir

Model akhir adalah model yang paling fit dan parsimony berdasarkan hasil akhir pengujian dan pengontrolan terhadap ada tidaknya interaksi dan konfounding pada hubungan antara variabel dependen dan variabel independen.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Pelaksanaan Penelitian

Pengumpulan data dilaksanakan di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita (RSJPDHK). RSJPDHK merupakan pusat rujukan nasional untuk penyakit kardiovaskuler (jantung dan pembuluh darah) di Indonesia. Data awal penelitian diambil dari register penderita gagal jantung pada bulan Januari sampai Desember tahun 2006. Pemilihan data penderita tahun 2006 dilakukan karena data tahun tersebut relatif lengkap. Penderita yang teregister berjumlah 1089 orang. Namun demikian penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh sejumlah 217 orang. Jumlah ini melebihi jumlah sampel minimal yaitu 142 orang.

Informasi tentang variabel independen utama dan kovariat diperoleh dari rekam medik dan register pasien gagal jantung. Sedangkan informasi variabel dependen berupa peningkatan kadar kalium didapat dengan menelusuri data follow up dari laboratorium maupun rekam medik pasien baik catatan maupun elektronik.

Selanjutnya data dari rekam medik dan register pasien dipindahkan ke formulir observasi sesuai variabel penelitian dan diolah dengan program SPSS 16.

5.2. Analisis Univariat

Pada tahap ini karakteristik sampel dan outcome (variabel dependen) dijelaskan melalui distribusi frekuensi. Karakteristik yang dimaksud adalah pemberian terapi penghambat Sistem Renin Angiotensin Aldosteron sebagai variabel utama dan kovariatnya yang meliputi umur, jenis kelamin, Riwayat penyakit diabetes mellitus (DM), pemberian β -bloker, Anti Inflamasi Non Steroid, Digoksin, Loop diuretik, diuretik Thiazides, Potasium-sparing diuretik, kadar Kreatinin darah, dan lama pemberian terapi penghambat Sistem Renin Angiotensin Aldosteron.

5.2.1. Variabel Dependen (Peningkatan kadar kalium darah)

Peningkatan kadar kalium darah pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok pertama kadar kalium meningkat jika kadar kalium follow-up lebih tinggi

dari pada kadar kalium awal, dan kelompok kedua kadar kalium tidak meningkat jika kadar kalium follow-up tidak lebih tinggi dari pada kadar kalium awal.

Tabel 5.1
Distribusi Frekuensi Berdasarkan Kategori Peningkatan kadar kalium darah
Pada penderita gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

Kategori Peningkatan Kalium	Jumlah (n)	Persentase (%)
Kadar Kalium meningkat	128	59,0
Kadar kalium tidak meningkat	89	41,0
Total	217	100

Pada tabel diatas terlihat bahwa proporsi peningkatan kalium pada penderita gagal jantung yang mendapat terapi penghambat sistem renin angiotensin aldosteron di RSJPDHK tahun 2006 sebesar 59%.

5.2.2. Variabel Independen (Terapi SRAA(ACEI/ARB))

Tabel 5.2
Distribusi Frekuensi berdasarkan Kategori Terapi SRAA(ACEI/ARB)
Pada penderita gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

Kategori Terapi SRAA(ACEI/ARB)	Jumlah (n)	Persentase (%)
Terapi Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor (ACEI)	146	67,3
Terapi Angiotensin-receptor Blocker (ARB)	71	32,7
Total	217	100

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa proporsi penderita yang mendapatkan terapi ACEI pada penderita gagal jantung yang mendapat terapi penghambat SRAA di RSJPD Harapan Kita tahun 2006 sebesar 67,3 %.

5.2.3. Variabel Kovariat

Terdapat 11 variabel kovariat yang akan diteliti hubungannya dengan kejadian peningkatan kadar kalium dalam penelitian ini. Seluruh variabel tersebut akan dilihat distribusi frekuensinya pada analisis univariat ini.

Tabel 5.3
Distribusi Frekuensi Variabel kovariat
Pada penderita gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

<i>Variabel</i>	<i>Jumlah (n=217)</i>	<i>Persentase (%)</i>
Umur		
> 60 tahun	105	48,4
≤ 60 tahun	112	51,6
Jenis kelamin		
Laki-laki	158	72,8
Perempuan	59	27,2
Riwayat DM		
Penderita DM	65	30
Bukan Penderita DM	152	70
Kadar Kreatinin darah		
> 2	28	12,9
≤ 2	189	87,1
Terapi Anti Inflamasi Non Steroid (AINS)		
Terapi AINS	77	35,5
Tanpa AINS	140	64,5
Terapi Loop Diuretik		
Tanpa Loop diuretik	23	10,6
Terapi Loop diuretik	194	89,4
Diuretik Thiazide		
Tanpa Thiazide	204	94
Terapi Thiazide	13	6
Potasium-sparing diuretik		
Terapi Potasium-sparing diuretik	142	65,4
Tanpa Potasium-sparing diuretik	75	34,6

<i>Variabel</i>	<i>Jumlah (n=217)</i>	<i>Persentase (%)</i>
β – blocker		
Terapi β – blocker	96	44
Tanpa β – blocker	121	56
Digoksin		
Terapi digoksin	85	39
Tanpa digoksin	132	61
Lama terapi penghambat SRAA		
≥ 10 hari	106	48,8
< 10 hari	111	51,2

5.3. Analisis Bivariat

Pada tahap analisis bivariat dimaksudkan untuk memperoleh kandidat variabel yang akan menjadi kovariat dalam analisis multivariat. Analisis ini dilakukan dengan menguji hubungan antara dua variabel yaitu variabel dependen (Peningkatan kadar kalium) dengan variabel independen (Terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB)) dan variabel kovariat (umur, jenis kelamin, riwayat DM, kadar kreatinin darah, AINS, Loop diuretik, diuretik Thiazide, Potasium-sparing diuretik, dan lama terapi penghambat SRAA).

5.3.1. Hubungan antara terapi penghambat SRAA (ACEI/ARB) dengan peningkatan kadar kalium

Tabel 5.4.
Hubungan antara terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) dengan peningkatan kalium pada penderita gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

Kategori Terapi	Kalium meningkat		Kalium tidak meningkat		Total	Nilai <i>p</i>	OR 95%CI
	N	%	N	%			
ACEI	98	67,1	48	32,9	146	0,001	2,790 (1,550-5,003)
ARB	30	42,3	41	57,7	71		

Pada tabel 5.4 tergambar bahwa kelompok terapi ACEI yang mengalami peningkatan kadar kalium darah berjumlah 67,1%, sedangkan kelompok terapi ARB yang mengalami

peningkatan kadar kalium darah berjumlah 42,3%. Terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian terapi penghambat SRAA dengan terjadinya peningkatan kadar kalium, dengan nilai $OR=2,79$ (95% CI: 1,550-5,003). Nilai OR tersebut menunjukkan bahwa subyek yang mendapatkan terapi ACEI beresiko 2,79 kali untuk mengalami peningkatan kadar kalium, dibandingkan subyek yang mendapatkan terapi ARB.

5.3.2. Hubungan antara variabel kovariat dengan peningkatan kadar kalium

Tabel 5.5
Hubungan antara kovariat dengan peningkatan kadar kalium
pada penderita gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

Kategori Terapi	Kalium meningkat		Kalium tidak meningkat		Total	Nilai <i>p</i>	OR 95%CI
	N	%	N	%			
Umur							
≤ 60 tahun	68	60,7	44	39,3	112	0,593	0,863 (0,502-1,483)
> 60 tahun	60	57,1	45	42,9	105		
Jenis kelamin							
Laki-laki	88	55,7	70	44,3	158	0,109	1,675 (0,892-3,144)
Perempuan	40	67,8	19	32,2	59		
Riwayat DM							
Penderita DM	29	44,6	36	55,4	65	0,005*	0,431 (0,239-0,780)
Bukan Penderita DM	99	65,1	53	34,9	152		
Lab Creatinin							
> 2	13	46,4	15	53,6	28	0,152	0,558 (0,251-1,239)
≤ 2	115	60,8	74	39,2	189		
Anti Inflamasi Non Steroid (AINS)							
Terapi AINS	44	57,1	33	42,9	77	0,682	0,889
Tanpa AINS	84	60,0	56	40,0	140		(0,506-1,562)
Loop Diuretik							
Tanpa Loop diuretik	14	60,9	9	39,1	23	0,846	1,092 (0,451-2,645)
Terapi Loop diuretik	114	58,8	80	41,2	194		
Diuretik Thiazide							
Tanpa Thiazide	118	57,8	86	42,2	204	0,187	0,412
Terapi Thiazide	10	76,9	3	23,1	13		(0,110-1,541)

Potasium-sparing Diuretik							
Terapi Potasium-sparing Diuretik	83	58,5	59	41,4	142	0,825	0,938 (0,530-1,658)
Tanpa Potasium-sparing Diuretik	45	60,0	30	40	75		
β-bloker							
Terapi β-bloker	60	62,5	36	37,5	96	0,349	0,770
Tanpa β-bloker	68	56,2	53	43,8	121		(0,445-1,331)
Digoksin							
Terapi digoksin	46	54,1	39	45,9	85	0,243	1,390 (0,800-2,417)
Tanpa digoksin	82	62,1	50	37,9	132		
Lama terapi penghambat SRAA							
<10 hari	64	57,7	47	42,3	111	0,684	0,894 (0,520-1,536)
≥10 hari	64	60,4	42	39,6	106		

*nilai $p < 0,05$

5.4. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan untuk melihat hubungan variabel dependen (peningkatan kadar kalium darah) dan variabel independen (terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB)) secara bersama-sama dengan variabel kovariat, sehingga dapat diperkirakan hubungan antara variabel dependen dan dependen setelah dikontrol dengan variabel kovariat lainnya. Pada penelitian ini analisis multivariat yang digunakan adalah analisis regresi logistik dengan menggunakan model faktor resiko.

Langkah-langkah yang dilakukan dalam melakukan analisis multivariat ini adalah:

5.4.1. Tahap pemodelan lengkap

Pada tahap ini dilakukan pemilihan variabel kandidat yang layak diikutsertakan dalam model analisis multivariat. Pemilihan variabel ini dilakukan dengan menyeleksi hasil analisis bivariat yang memiliki nilai $p < 0,25$ dengan pertimbangan bahwa variabel tersebut secara substansi dianggap penting. Selain itu dapat juga dimasukkan variabel kovariat dengan nilai $p > 0,25$ bila variabel tersebut secara substansi dianggap penting. Mengingat semua kovariat secara substansi dianggap penting maka keseluruhan kovariat dimasukkan dalam pemodelan lengkap. Hasil pemilihan variabel kandidat dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 5.6
Hasil Seleksi Kandidat Model

Variabel	Nilai p	Keterangan (Keikutsertaan dalam multivariat)
Umur	0,593	Diikutsertakan
Jenis kelamin	0,109*	Diikutsertakan
Riwayat DM	0,005*	Diikutsertakan
Kadar kreatinin	0,152*	Diikutsertakan
Anti Inflamasi Non Steroid (AINS)	0,682	Diikutsertakan
Loop Diuretik	0,846	Diikutsertakan
Diuretik Thiazide	0,187*	Diikutsertakan
Potasium-sparing Diuretik	0,825	Diikutsertakan
β -bloker	0,349	Diikutsertakan
Digoksin	0,243*	Diikutsertakan
Lama terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB)	0,684	Diikutsertakan

*) Bermakna pada $p < 0,25$

Dari tabel di atas, didapatkan lima variabel kandidat yang memiliki nilai $p < 0,25$ yaitu: Jenis kelamin, Riwayat DM, Kadar kreatinin darah, pemberian diuretik thiazide, dan pemberian digoksin. Meskipun demikian variabel lain karena dianggap secara substansi penting maka semua variabel diikutsertakan. Selanjutnya variabel-variabel tersebut dimasukkan kedalam model awal (*full model*), hasil analisis model awal terlihat pada tabel 5.7

Tabel 5.7
Analisis Model Awal Multivariat
Hubungan Pemberian terapi penghambat SRAA dengan peningkatan kadar kalium darah pada penderita gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

Variabel	β	Nilai p	OR	95% CI
Status terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB)	1,091	0,001	2,977	1,545-5,737
Jenis kelamin	-0,448	0,207	0,639	0,318-1,281
Umur	0,355	0,078	1,426	0,961-2,115
Riwayat DM	-0,921	0,005	0,398	0,209-0,760

Kadar Kreatinin	0,128	0,785	1,136	0,454-2,844
Loop-diuretik	0,032	0,949	1,033	0,387-2,751
Diuretik Thiazide	-1,477	0,058	0,228	0,050-1,049
Potassium-sparing diuretik	-0,070	0,835	0,933	0,485-1,793
Digoksin	0,447	0,166	1,564	0,831-2,943
AINS	0,149	0,655	1,161	0,604-2,229
β -blockers	0,214	0,492	1,238	0,673-2,278
Lama terapi	-0,110	0,728	0,896	0,483-1,661

5.4.2. Tahap penilaian variabel interaksi

Selanjutnya dilakukan uji interaksi antara variabel independen utama dengan semua variabel yang diduga secara substansi berinteraksi (variabel kandidat interaksi). Pada penelitian ini semua variabel diduga dapat berinteraksi yaitu umur, jenis kelamin, riwayat DM, kadar kreatinin, loop-diuretik, diuretik thiazide, potassium-sparing diuretik, AINS, β -blockers, digoksin, dan lama terapi penghambat SRAA. Pada tahap awal uji interaksi semua variabel kandidat interaksi dimasukkan bersama-sama ke dalam model awal. Penilaian interaksi dilakukan dengan mengeluarkan variabel interaksi yang tidak signifikan (nilai $p > 0,05$) dari model secara bertahap satu persatu, dimulai dari variabel yang mempunyai nilai p terbesar. Apabila nilai $p < 0,05$ berarti ada interaksi dan variabel interaksi tersebut tetap dipertahankan dalam model. Hasil uji interaksi dapat dilihat pada tabel 5.8.

Tabel 5.8
Hasil uji interaksi
antara variabel terapi penghambat SRAA dengan variabel kovariat yang berhubungan dengan peningkatan kalium pada penderita gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

Variabel	β	Nilai p	OR	95% CI
Terapi penghambat SRAA*umur	-0,056	0,880	0,946	0,458-1,952
Terapi penghambat SRAA*jenis kelamin	-0,585	0,510	0,557	0,097-3,184

Terapi penghambat SRAA*riwayat DM	0,853	0,273	2,346	0,510-10,799
Terapi penghambat SRAA*kreatinin	0,144	0,885	1,155	0,166-8,038
Terapi penghambat SRAA*Loop diuretik	0,919	0,470	2,507	0,207-30,379
Terapi penghambat SRAA*Thiazide	19,760	0,999	3,816E8	0,000 - ~
Terapi penghambat SRAA*potassium-sparing diuretik	-0,043	0,954	0,958	0,217-4,226
Terapi penghambat SRAA*AINS	0,179	0,809	1,196	0,281-5,091
Terapi penghambat SRAA* β -blockers	0,055	0,939	1,057	0,258-4,334
Terapi penghambat SRAA*digoksin	0,471	0,523	1,601	0,378-6,780
Terapi penghambat SRAA*lama terapi penghambat SRAA	-0,894	0,219	0,409	0,098-1,700

Pada tabel 5.8 dapat dilihat bahwa variabel kandidat interaksi tidak satu pun menunjukkan nilai p yang bermakna ($<0,05$). Demikian pula setelah variabel interaksi dikeluarkan satu per satu, dari yang memiliki nilai p paling besar. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa dalam penelitian ini tidak terdapat interaksi antara variabel kovariat dengan variabel independen utama yaitu status terapi penghambat SRAA.

5.4.3. Tahap penilaian konfounding

Tahap selanjutnya dalam analisis multivariat adalah melakukan penilaian konfounding. Konfounding adalah situasi dimana efek kovariat bercampur dengan efek pajanan (faktor resiko utama) sehingga menimbulkan distorsi asosiasi antara pajanan (faktor resiko utama) dan outcome (peningkatan kadar kalium) yang akan diteliti. Agar hasil penelitian tidak *bias* maka konfounding harus dikendalikan. Maka pada tahap ini dilakukan

penilaian konfounding. Prosedur pengujian konfounding dilakukan dengan cara mengeluarkan variabel kandidat konfounding dari model satu persatu dimulai dari kovariat yang memiliki nilai p yang terbesar. Penilaian konfounding dilakukan dengan melihat perbedaan nilai OR sebelum dan sesudah variabel kovariat dikeluarkan. Bila perbedaan OR lebih dari 10%, maka variabel tersebut dianggap sebagai variabel konfounding dan harus tetap dipertahankan dalam model, sebaliknya bila perbedaan OR kurang dari 10% maka variabel tersebut bukan variabel konfounding dan dapat dikeluarkan dari model.

Rumus perhitungan untuk menguji konfounding adalah sebagai berikut:

$$\text{Perbedaan OR} = \frac{\text{OR}_{\text{full model}} - \text{OR}_{\text{reduced}}}{\text{OR}_{\text{reduced}}} \times 100\%$$

OR yang dihasilkan model awal dijadikan sebagai *gold standard* ($\text{OR}_{\text{full model}}$), sedangkan $\text{OR}_{\text{reduced model}}$ adalah OR yang didapat setelah mengeluarkan kovariat dari model. Tahapan penilaian konfounding secara bertahap dapat dilihat pada tabel 5.9.

Tabel 5.9
Tahapan Penilaian Konfounding dalam analisis multivariat
Pemberian terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) dengan terjadinya peningkatan
kadar kaliumpada pasien gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

Tahapan/model	OR	95% CI	Delta OR (%)	Keterangan
Full model (Gold standard)	2,977	1,545-5,737		
Terapi penghambat SRAA+umur+jenis kelamin+riwayat DM+Kadar Kreatinin+Loop-				

Tahapan/model	OR	95% CI	Delta OR (%)	Keterangan
diuretik+Diuretik Thiazide+Potassium sparing diuretik+ AINS+ β -blockers+ digoksin+ lama terapi				
Tahap I/model I Terapi penghambat SRAA+umur+ jenis kelamin +riwayat DM+Kadar Kreatinin+ Diuretik Thiazide+Potassium sparing diuretik+ AINS+ β -blockers+ digoksin+ lama terapi	2,982	1,550-5,736	0,17	Loop-diuretik dikeluarkan → bukan konfounder
Tahap II/model II Terapi penghambat SRAA+umur+ jenis kelamin +riwayat DM+Kadar Kreatinin+ Diuretik Thiazide+ AINS+ β -blockers+ digoksin+ lama terapi	2,973	1,546-5,716	0,3	Potassium sparing diuretik dikeluarkan → bukan konfounder
Tahap III/ model III Terapi penghambat SRAA+umur+ jenis kelamin +riwayat DM+ Diuretik Thiazide+ AINS+ β -blockers+ digoksin+ lama terapi	3,040	1,607-5,753	1,6	Kadar Kreatinin dikeluarkan → bukan konfounder

Tahapan/model	OR	95% CI	Delta OR (%)	Keterangan
Tahap IV/ model IV Terapi penghambat SRAA+umur+ jenis kelamin +riwayat DM+ Diuretik Thiazide+ AINS+ β -blockers+ digoksin	3,031	1,601-5,738	0,3	lama terapi dikeluarkan → bukan konfounder
Tahap V/ model V Terapi penghambat SRAA+umur+ jenis kelamin +riwayat DM+ Diuretik Thiazide+ β - blockers+ digoksin	2,993	1,588-5,638	1,6	AINS+ dikeluarkan → bukan konfounder
Tahap VI/ model VI Terapi penghambat SRAA+umur+ jenis kelamin +riwayat DM+ Diuretik Thiazide+ digoksin	3,017	1,603-5,677	0,8	β -blockers dikeluarkan → bukan konfounder
Tahap VII/ model VII Terapi penghambat SRAA+umur+riwayat DM+ Diuretik Thiazide+ digoksin	3,105	1,658-5,815	2,8	jenis kelamin dikeluarkan → bukan konfounder
Tahap VIII/ model VIII Terapi penghambat SRAA+umur+riwayat DM+ Diuretik Thiazide	3,216	1,722-6,004	3,6	Digoksin dikeluarkan → bukan konfounder
Tahap IX/ model IX Terapi penghambat	2,957	1,609-5,436	8,1	Umur dikeluarkan →

Tahapan/model	OR	95% CI	Delta OR (%)	Keterangan
SRAA+ riwayat DM+ Diuretik Thiazide				bukan konfounder
Tahap X/ model X Terapi penghambat SRAA+ riwayat DM	2,709	1,496-4,906	8,4	Diuretik Thiazide dikeluarkan → bukan konfounder
Tahap XI/ model akhir Terapi penghambat SRAA	2,790	1,556-5,003	2,9	riwayat DM dikeluarkan → bukan konfounder

Pada tahap ini dilakukan uji konfounding dengan mengeluarkan variabel dengan nilai p yang terbesar, kemudian dilihat perubahan OR dari sebelum variabel dikeluarkan dan setelah variabel dikeluarkan. Bila perubahan $> 10\%$ maka variabel tersebut disebut konfounder dan harus dikembalikan ke dalam model. Dilakukan 9 tahapan uji konfounding, dimulai dari variabel dengan nilai p terbesar yaitu Loop-diuretik, dilanjutkan berturut-turut variabel Potassium sparing diuretik, kadar kreatinin, lama terapi, AINS, β -blockers, jenis kelamin, digoksin, umur, diuretik thiazide, dan DM sampai diperoleh model akhir.

5.4.4. Tahap penyusunan model akhir

Dari keseluruhan tahap analisis yang dilakukan dan dengan mempertimbangkan kemaknaan secara substansi dapat disimpulkan bahwa variabel independen pemberian terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) berhubungan secara bermakna dengan terjadinya peningkatan kadar kalium. Model akhir dari analisis multivariat adalah sebagai berikut:

Tabel 5.10
Model Akhir Analisis Multivariat
Pemberian terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) dengan peningkatan kadar kalium
darah pada pasien gagal jantung di RSJPDHK tahun 2006

Variabel	β	SE	Nilai p	OR	95% CI
Status terapi penghambat SRAA	1,026	0,298	0,001	2,790	1,556-5,003
Konstanta	-1,740	0,426	0,000	0,176	

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa ada hubungan antara pemberian terapi penghambat SRAA (ACEI atau ARB) dengan peningkatan kalium. Secara statistik, model akhir hubungan pemberian terapi penghambat SRAA (ACEI/ARB) pada pasien jantung di rawat inap RSJPD Harapan Kita tahun 2006, dapat dilihat dari persamaan regresi logistik ganda berikut ini:

$$\text{Logit } P(x) = \beta_0 + \beta(\text{ACEI/ARB})$$

Pada penelitian ini diperoleh nilai OR 2,790 (95% CI: 1,556-5,003), artinya penderita gagal jantung yang diterapi ACEI beresiko 2,790 kali untuk mengalami peningkatan kadar kalium darah dibandingkan dengan penderita gagal jantung yang diterapi ARB.

BAB VI PEMBAHASAN

6.1. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini menggunakan data sekunder dengan konsekuensi kualitas data sangat tergantung ketersediaan dan kelengkapan data rekam medik. Kualitas data yang digunakan dalam penelitian ini yaitu rekam medik penderita gagal jantung yang di rawat inap di RSJPDHK tahun 2006, cukup *valid* mengingat pada tahun tersebut dilakukan pendataan penderita gagal jantung untuk registry internasional (ADHERE – *acute decompensated heart failure registry*). Selain itu upaya untuk menjaga validitas data hasil studi dilakukan peneliti dengan menetapkan kriteria kelompok kohort yang jelas yaitu kelompok penderita gagal jantung yang di rawat inap dan mendapatkan terapi ACEI dan kelompok penderita gagal jantung yang di rawat inap dan mendapatkan ARB, serta membatasi waktu observasi selama penderita di rawat (3 - 19 hari). Waktu observasi yang singkat dipilih untuk menilai efek peningkatan kalium akut dan mengatasi kendala banyaknya *missing* data. Dengan penentuan kriteria kelompok kohort yang jelas diharapkan *bias* seleksi dapat disingkirkan. Namun demikian waktu observasi yang singkat membuat peneliti tidak dapat menilai *outcome* akhir berupa terjadinya hiperkalemia, tetapi menilai peningkatan kalium yang menunjukkan kecenderungan terjadinya hiperkalemia. Selain itu rentang waktu pemeriksaan kalium yang bervariasi (3-19 hari), kemungkinan dapat mempengaruhi hasil pengukuran variabel dependen (peningkatan kalium), sehingga bias informasi belum dapat disingkirkan.

Kendala lain terkait penggunaan data rekam medik adalah keterbatasan variabel penelitian yang sangat tergantung ketersediaan dan kelengkapan data variabel dalam rekam medik yang umumnya hanya merupakan data dari pemeriksaan rutin. Misalnya data kalium yang diperoleh hanya pada saat masuk dan keluar rumah sakit, tidak dapat dilihat kecenderungan perubahan kadar kalium dari waktu ke waktu. Selain itu tidak diperoleh data tentang diet kalium pasien, sedangkan data dosis obat tidak dimasukkan sebagai variabel yang diteliti.

6.2. Ketepatan metodologi penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan resiko peningkatan kalium akut antara pemberian terapi ACEI dengan pemberian terapi ARB pada pasien gagal jantung yang di rawat inap. Peningkatan kalium yang dapat menjadi hiperkalemia merupakan efek samping terapi penghambat SRAA (ACEI dan ARB), dengan demikian penelitian ini adalah penelitian *treatment* untuk menilai *unintended effect*. Penelitian *treatment* paling baik dilakukan dengan desain eksperimental berupa uji klinik dengan randomisasi (*Randomized Controlled Trial*), sehingga dapat diperoleh efek murni dari suatu terapi karena faktor lain yang kemungkinan dapat mempengaruhi efek yang terjadi dapat dikendalikan dengan randomisasi. Namun demikian untuk menilai efek samping, terdapat permasalahan etik sehingga sulit dilakukan RCT.

Desain studi kohort merupakan desain studi untuk menjawab pertanyaan penelitian: ‘Apakah efek dari paparan tertentu?’. Desain ini membandingkan kelompok dengan paparan tertentu dengan kelompok tanpa paparan atau paparan lain.⁴⁸ Penelitian ini ingin mengetahui peningkatan kalium (efek) dari paparan terapi penghambat SRAA (ACEI/ARB). Dilakukan dengan cara membandingkan kelompok dengan paparan terapi ACEI dengan kelompok dengan paparan terapi ARB. Dengan demikian desain kohort merupakan desain yang tepat untuk penelitian efek samping. Desain kohort yang ideal untuk melihat terjadinya efek samping dari suatu pengobatan adalah kohort prospektif. Akan tetapi dengan pertimbangan efisiensi waktu, keterbatasan biaya dan tenaga, maka penelitian kali ini kami lakukan dengan desain kohort retrospektif.

6.3. Ketepatan Analisis

Untuk mengetahui perbandingan resiko peningkatan kalium akut antara pemberian terapi ACEI dengan pemberian terapi ARB pada pasien gagal jantung yang di rawat inap digunakan analisis multivariat dengan Regresi logistik. Analisis multivariat digunakan supaya didapatkan hubungan antara pemberian terapi penghambat SRAA (ACEI/ARB) dengan peningkatan kalium setelah dikontrol oleh kovariat lainnya. Regresi logistik digunakan dengan pertimbangan variabel dependen (status peningkatan kalium) merupakan variabel kategorik dikotom.⁴⁰

6.4. Power penelitian

Jumlah sampel minimal berdasarkan perhitungan dalam penelitian ini adalah 142 orang, akan tetapi diperoleh sampel sebanyak 217 orang. Dengan demikian didapatkan peningkatan power (kekuatan) penelitian mencapai 99%. Berarti pada penelitian *chance* untuk mendeteksi hubungan yang sesungguhnya dari paparan dengan *outcome* adalah sebesar 99%, dan kemungkinan untuk tidak mendeteksi hubungan sesungguhnya adalah sebesar 1%.

6.4. Pembahasan Hasil Penelitian

Pada penelitian ini diperoleh hasil pemberian terapi penghambat SRAA (ACEI/ARB) pada penderita gagal jantung yang dirawat inap di RSJPD Harapan Kita berhubungan secara bermakna dengan terjadinya peningkatan kalium (nilai $p = 0,001$), dengan nilai OR 2,790 (95% CI: 1,496-4,906). Nilai OR 2,790 (95% CI: 1,496-4,906) tersebut memiliki arti kelompok penderita gagal jantung yang diberi terapi penghambat SRAA jenis ACEI beresiko 2,790 kali untuk terjadi peningkatan kalium, dibandingkan kelompok penderita gagal jantung yang diberi terapi penghambat SRAA jenis ARB.

Belum banyak penelitian yang dilakukan untuk membandingkan resiko kedua obat ini, salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Bakris L.G. dkk (2000). Penelitian kali ini sesuai dengan hasil penelitian Bakris. Penelitian Bakris L.G. dkk merupakan penelitian dengan skala besar berupa uji klinik *multicenter* dengan desain *double crossover* dengan tujuan membandingkan peningkatan kalium pada pemberian terapi ARB dengan ACEI pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal. Dari penelitian ini diperoleh hasil peningkatan kalium lebih tinggi 43% pada pemberian ACEI dibanding ARB pada penderita yang mengalami gangguan fungsi ginjal. Selain menilai peningkatan kalium penelitian yang dilakukan Bakris L.G. dkk juga menilai penurunan aldosteron. Ditemukan bahwa derajat peningkatan kadar kalium berkorelasi dengan derajat penurunan kadar aldosteron. Pada pemberian ACEI terjadinya peningkatan kalium dan penurunan aldosteron, sementara pada pemberian ARB hal ini tidak terjadi.⁴⁹ Walaupun pada penelitian kali ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar aldosteron, penelitian Bakris L.G. dkk menjelaskan bahwa perbedaan peningkatan kadar kalium pada pemberian ACEI dengan pemberian ARB terjadi karena penurunan kadar aldosteron. Studi lain menunjukkan bahwa ARB dapat menurunkan kadar aldosteron pada populasi dengan asupan garam yang rendah dan tidak berefek pada subyek tanpa restriksi garam.⁵² Pasien dalam penelitian kami tidak secara khusus mendapat restriksi

garam, oleh karena itu kami menduga asupan garam yang bebas ini juga berkontribusi terhadap lebih rendahnya efek hiperkalemia ARB dibanding ACEI.

Mekanisme lain yang mungkin dapat menjelaskan perbedaan peningkatan kalium dari pemberian terapi ACEI dengan ARB adalah perbedaan efek kedua obat ini terhadap kadar prostaglandin. Pemberian terapi ACEI akan mengaktifkan bradikinin yang akan disertai peningkatan kadar prostaglandin. Peningkatan kadar prostaglandin akan menurunkan kadar aldosteron dan akhirnya akan meningkatkan kadar kalium dalam plasma.⁵³ Sampai saat ini belum ada bukti mengenai efek pemberian terapi ARB terhadap kadar prostaglandin.

Dosis obat mungkin juga mempengaruhi perbedaan efek ACEI dan ARB. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Davidson dkk (1995) diketahui bahwa terdapat peningkatan kadar kalium dan penurunan kadar aldosteron sesuai dosis ACEI yang diberikan⁵⁴, sementara penelitian oleh Keilani dkk (1999) menunjukkan bahwa pemberian ACEI dalam dosis rendah sekalipun dapat menyebabkan peningkatan kadar kalium serum.⁵⁵ Penelitian ini belum dapat menyingkirkan perbedaan efek karena perbedaan dosis obat, karena dari awal tidak didesain untuk menilai dosis obat yang diberikan.

Dari beberapa uji klinik diperoleh kejadian peningkatan kalium yang disebabkan pemberian terapi ACEI pada penderita gagal jantung berkisar antara 70%⁵⁰ sampai 96%⁵¹. Sementara penelitian *Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE)* yang meneliti terapi ARB pada pasien usia lanjut diperoleh insidensi peningkatan kalium sebesar 20%.⁵²

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini berbeda dengan penelitian observasional – kohort retrospektif dilakukan oleh Sadjadi dkk yang mendapatkan hasil prevalensi hiperkalemia pada pemberian ACEI 20,4% dan ARB 31,0%.¹⁰ Hasil yang berbeda ini kemungkinan disebabkan perbedaan populasi penelitian. Sadjadi meneliti pada populasi yang bervariasi, diantaranya gagal jantung, gagal ginjal, hipertensi, dan diabetik nefropati. Populasi gagal jantung hanya 26,6% dari seluruh populasi subyek penelitian, dengan proporsi gagal jantung pada kelompok ARB (17,1%) hampir dua kali lipat kelompok ACEI (9,5%). Dengan demikian perbandingan yang diperoleh tidak menggambarkan perbandingan kejadian hiperkalemia pada kelompok ACEI dengan ARB pada populasi gagal jantung.

Pada uji konfounding diperoleh hasil tidak satu pun kovariat terbukti sebagai konfounding pada hubungan antara pemberian terapi penghambat SRAA (ACEI/ARB) dengan peningkatan kalium pada penelitian ini. Dengan demikian OR yang diperoleh menggambarkan resiko murni peningkatan kalium pada pemberian ACEI dibandingkan pemberian ARB pada pasien gagal jantung yang di rawat inap.

Meskipun beberapa penelitian terdahulu menemukan bahwa usia lanjut merupakan salah satu prediktor terjadinya hiperkalemia pada pasien gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA(ACEI/ARB), tetapi pada penelitian ini tidak terbukti adanya pengaruh usia pada hubungan terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) dengan kejadian peningkatan kadar kalium serum. Begitu pula dengan pemberian terapi lain seperti AINS, loop diuretik, Potassium-sparing diuretik dan β -bloker, yang secara teoritis dinyatakan dapat mempengaruhi resiko terjadinya hiperkalemia pada pemberian penghambat SRAA(ACEI/ARB).¹⁰⁻¹² Jenis kelamin, kadar kreatinin diawal pemberian terapi, pemberian terapi diuretik Thiazide dan Digoksin yang menunjukkan hubungan yang bermakna pada analisis bivariat, terbukti tidak berpengaruh terhadap hubungan terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) dengan kejadian peningkatan kadar kalium serum. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh distribusi faktor-faktor tersebut yang merata pada kedua kelompok. Kemungkinan lain adalah jumlah sampel yang memiliki variabel tersebut terlalu kecil. Suatu variabel kovariat dapat menjadi konfounding jika variabel tersebut berhubungan dengan paparan maupun *outcome*.⁴⁸ Jika variabel tersebut hanya berhubungan dengan paparan atau *outcome* saja maka variabel tersebut tidak menjadi konfounding. Untuk mengetahui hubungan antara masing-masing faktor-faktor tersebut terhadap peningkatan kalium pasien gagal jantung, diperlukan penelitian dengan metodologi tersendiri.

Lama pemberian terapi, merupakan salah satu kovariat yang diteliti dan menunjukkan hasil tidak berhubungan secara bermakna dengan peningkatan kadar kalium. Belum ada hasil penelitian yang memasukkan variabel ini, sehingga tidak dapat dilakukan perbandingan. Tidak adanya hubungan antara lama waktu pemberian terapi dengan peningkatan kadar kalium pada penderita gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA(ACEI/ARB), dapat diterangkan dengan dugaan bahwa terjadinya hiperkalemia pada pemberian terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) disebabkan oleh penurunan aldosteron dan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), kedua hal ini dapat terjadi kapan saja pada penderita gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA(ACEI/ARB), sehingga lama pemberian terapi tidak terlalu berpengaruh.¹¹

Pada analisis multivariat dengan melakukan kontrol terhadap semua kovariat, diketahui bahwa riwayat diabetes mellitus berhubungan secara bermakna (nilai $p = 0,010$) dengan kejadian peningkatan kalium dengan OR 0,448 (95% CI: 0,244-0,823) pada populasi penderita gagal jantung. Artinya riwayat diabetes mellitus menurunkan resiko sebesar 0,45 kali terhadap kejadian peningkatan kalium pada pasien gagal jantung.

Hasil penelitian ini berbeda dibandingkan dengan beberapa hasil penelitian terdahulu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diabetes merupakan prediktor terjadinya hiperkalemia, baik sebagai prediktor tunggal ataupun bersama prediktor lain seperti obat-obatan penghambat SRAA. Vereijken T.L.J. dkk melakukan penelitian kasus-kontrol untuk menilai prediktor hiperkalemia pada pasien gagal jantung. Dalam penelitian ini didapatkan bahwa diabetes berhubungan dengan terjadinya hiperkalemia dengan OR 2,9 (95% CI: 1,05-8,3), sedangkan pemberian obat-obatan termasuk ACEI dan ARB tidak terbukti berhubungan dengan hiperkalemia.⁵⁶ Analisis studi CHARM (*candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity*) menunjukkan bahwa diabetes meningkatkan resiko terjadinya hiperkalemia dengan HR 2,0 (95% CI: 1,6-2,6).⁵⁷ Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Takaichi dkk yang menunjukkan bahwa status diabetes meningkatkan hiperkalemia hanya pada pasien dengan kadar kreatinin kurang dari 2 mg/dL. Pada pasien dengan kadar kreatinin 2 mg/dL atau lebih, tidak ada perbedaan yang bermakna antara status diabetes dan non-diabetes.³⁴

Meskipun beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan kejadian hiperkalemia pada pasien diabetes namun mekanisme pasti belum sepenuhnya diketahui.⁵⁸ Ada dua mekanisme yang diduga mempengaruhi terjadinya hiperkalemia pada diabetes. Mekanisme pertama adalah dengan rendahnya insulin pada penderita diabetes mellitus menyebabkan *uptake* kalium intra sel menjadi menurun sehingga kalium dalam darah meningkat, kemungkinan kedua adalah penurunan aldosteron dan renin yang banyak dijumpai pada penderita diabetes mellitus dapat menyebabkan penurunan ekskresi kalium tubuh sehingga terjadi hiperkalemia.

Perbedaan hasil yang diperoleh pada penelitian kali ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa hal. Pertama, status diabetes pada populasi ini hanya berdasarkan anamnesis, sehingga tingkat keparahan, dan status pengobatan tidak jelas. Tingkat keparahan berhubungan salah satunya dengan kadar insulin dalam darah. Apabila kadar insulin pada pasien diabetes dalam populasi ini tidak terlalu rendah maka tidak akan terjadi penurunan *uptake* kalium intra sel. Status pengobatan juga penting mengingat pada pasien yang mendapat terapi insulin sering timbul hipokalemia.⁵⁹ Kedua, pada sebagian subyek yang memiliki riwayat diabetes tidak mengalami *hiporenemic-hipoaldosterone* yang biasanya berkontribusi menyebabkan hiperkalemia pada penderita diabetes.⁵⁸ Ketiga, penelitian ini tidak secara khusus ditujukan untuk menilai hubungan antara riwayat DM dengan peningkatan kalium sehingga desain, populasi, perhitungan sampel, dan lain-lain tidak sesuai untuk menguji hubungan antara riwayat DM dengan peningkatan kalium pada pasien gagal

jantung. Dengan demikian untuk memastikan peranan riwayat diabetes mellitus dalam hubungan pemberian terapi penghambat SRAA dan peningkatan kalium, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang memang dari awal ditujuakan untuk menilai hubungan antara riwayat DM dengan peningkatan kalium pasien gagal jantung dengan memasukkan variabel-variabel penentu seperti kadar insulin, glukosa dan aldosteron.

Seperti beberapa penelitian yang telah dilakukan terdahulu, penelitian ini mempertegas keberadaan efek samping peningkatan kalium sebagai akibat pemberian terapi penghambat SRAA (ACEI atau ARB) pada populasi penderita gagal jantung. Resiko peningkatan kalium yang terjadi 2,790 kali lebih tinggi pada pemberian ACEI dibandingkan pemberian ARB. Mengingat lama pemberian tidak mempengaruhi kejadian kenaikan kalium, maka perlu dilakukan monitoring yang ketat pada penderita gagal jantung yang diberi penghambat SRAA terutama ACEI. Penelitian ini mendukung rekomendasi yang diberikan uji klinik CHARM mengenai pemeriksaan kadar kalium yang harus dilakukan paling tidak 5 hari sekali pada awal pemberian terapi penghambat SRAA (ACEI/ARB), atau setiap perubahan dosis obat.³²

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah diuraikan pada bab sebelumnya, maka dapat ditarik beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Ada hubungan bermakna antara pemberian terapi penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (ACEI/ARB) pada penderita gagal jantung dengan terjadinya peningkatan kadar kalium darah.
2. Setelah dilakukan kontrol terhadap faktor lain yang diduga berpengaruh terhadap hubungan antara pemberian terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) pada penderita gagal jantung dengan terjadinya peningkatan kadar kalium darah, diperoleh hasil faktor lain (kovariat) tidak berpengaruh terhadap hubungan terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) dengan peningkatan kalium.
3. Diperoleh OR 2,790 (95% CI: 1,556-5,003), artinya penderita gagal jantung yang diterapi penghambat SRAA jenis ACEI terbukti secara bermakna, beresiko 2,790 kali untuk terjadi peningkatan kadar kalium darah dibandingkan penderita yang diterapi penghambat SRAA jenis ARB.

7.2. Saran

Melihat cukup besarnya peningkatan kadar kalium yang dapat ditimbulkan dari pemberian terapi penghambat SRAA pada penderita gagal jantung, maka berdasarkan hasil penelitian ini peneliti memberi beberapa saran, yaitu:

1. Bagi Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita
 - a. Dokumentasi catatan medik yang sudah baik hendaknya dapat dipertahankan bahkan ditingkatkan, untuk memudahkan pengumpulan data, baik untuk keperluan pelaporan, keperluan penelitian lainnya, maupun kepentingan lain yang berhubungan dengan pelayanan pasien.
 - b. Peningkatan kadar kalium darah yang dapat mengarah terhadap terjadinya hiperkalemia yang dapat berakibat fatal terbukti berhubungan dengan pemberian terapi penghambat SRAA terutama jenis ACEI maka perlu dilakukan monitor ketat terhadap

kadar kalium darah pada pemberian terapi ini. Jika memungkinkan dapat dijadikan prosedur pemeriksaan rutin pada pemakaian obat tersebut.

2. Bagi peneliti lainnya

- a. Perlu penelitian lain yang meneliti pengaruh pemberian terapi penghambat SRAA(ACEI/ARB) terhadap peningkatan kadar kalium secara berkala, sehingga dapat diketahui dengan pasti saat terjadinya peningkatan kalium dari waktu ke waktu.
- b. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menilai peranan riwayat diabetes melitus terhadap peningkatan kadar kalium pasien gagal jantung, dengan menyertakan variabel-variabel yang kemungkinan dapat berpengaruh (kadar insulin, kadar glukosa, aldosteron, dll)
- c. Karena keterbatasan waktu dan data penelitian maka tidak semua faktor resiko yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar kalium diteliti dalam penelitian ini, selain itu belum juga dilakukan penelitian dengan *outcome* akhir berupa status hiperkalemia. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai variabel yang belum diteliti pada penelitian ini, seperti faktor diet kalium penderita dan keadaan keseimbangan asam-basa pada penderita, dengan status hiperkalemia penderita.

DAFTAR PUSTAKA

1. McMurray, J. J. and S. Stewart. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83(5): 596-602.
2. McMurray, J. J. and S. Stewart. The burden of heart failure. *Eur Heart J Supp* 2002; 4 (supp D): D50 – D58.
3. Dickstein, K., A. Cohen-Solal, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(10): 933-89.
4. Zaman, M. A., S. Oparil, et al. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1(8): 621-36.
5. Charytan, D. and D. S. Goldfarb. Indications for hospitalization of patients with hyperkalemia. *Arch Intern Med.* 2000; 160(11): 1605-11.
6. Hollander-Rodriguez, J. C. and J. F. Calvert, Jr. Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2006; 73(2): 283-90.
7. Calvert MJ, Shankar A, Mc Mannus RJ, Ryan R, Freemantle N. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Family Practice J* 2009; 145-153
8. Acker, C. G., J. P. Johnson, et al. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med.* 1988; 158(8): 917-24.
9. Khanna, A. and W. B. White. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Am J Med.* 2009; 122(3): 215-21.
10. Sadjadi S.A, Mc Millan J.I, Jailpaul N, Blakely P, Hline S.S. A comparative study of hyperkalemia with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers. *Therapeutic and Clinical Risk Management* 2009; 5 : 547-552.
11. Palmer, B. F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004; 351(6): 585-92.
12. Segura, J. and L. M. Ruilope. Hyperkalemia risk and treatment of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008; 4(4): 455-64.

13. Lopez-Sendon, J., K. Swedberg, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25(16): 1454-70.
14. Yusuf, S., K. K. Teo, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358(15): 1547-59.
15. Jessup, M. and S. Brozena. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003; 348(20): 2007-18.
16. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316(23): 1429-35.
17. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *Jama* 1988; 259(4): 539-44.
18. Atlas, S. A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007; 13(8 Suppl B): 9-20.
19. Givertz, M. M. Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2001; 104(5): E14-8.
20. LeJemtel, T. H., E. Keung, et al. Hemodynamic effects of captopril in patients with severe chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1982; 49(6): 1484-8.
21. DiCarlo, L., K. Chatterjee, et al. Enalapril: a new angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic heart failure: acute and chronic hemodynamic evaluations. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 2(5): 865-71.
22. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991; 325(5): 293-302.
23. Cohn, J. N. and G. Tognoni. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(23): 1667-75.
24. Crozier, I., H. Ikram, et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. Losartan Hemodynamic Study Group. *Circulation* 1995; 91(3): 691-7.
25. Cruz, C. S., A. A. Cruz, et al. Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(9): 1814-9.
26. Pitt, B., P. A. Poole-Wilson, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215): 1582-7.

27. Pitt, B., R. Segal, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349(9054): 747-52.
28. Osorio, F. and S. Linas. Disorders of Potassium Metabolism. Atlas of Diseases of the Kidney. T. Berl and J. Bonventre. Colorado, NKF CyberNephrology. 1: 3.1-3.18; 2007.
29. Aronson J.K. Meyler's side effect of cardiovascular drugs. USA, Elsevier; 2009.
30. Jessup, M. and S. C. Brozena. Guidelines for the management of heart failure: differences in guideline perspectives. *Cardiol Clin.* 2007; 25(4): 497-506; v.
31. Gottlieb, S. S., K. Dickstein, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88(4 Pt 1): 1602-9.
32. Young, J. B., M. E. Dunlap, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110(17): 2618-26.
33. Hollander-Rodriguez J.C, Calvert J.F. Hyperkalemia. *American Fam Physic.* 2006; 283-290.
34. Takaichi, K., F. Takemoto, et al. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med.* 2007; 46(12): 823-9.
35. Grobbee D.E, Hoes A.W. *Clinical Epidemiologi: Principles, Methods and Applications for Clinical Research.* America, Jones and Bartlett publishers; 2009.
36. Storm L.B. *Pharmacoepidemiology.* Fourth Edition. England, John Wiley & Sons; 2005.
37. Parfrey P, Barrett B. *Clinical Epidemiologi: Practice and Method.* Canada, Humana Press; 2009
38. Lemeshow S, Hosmer D.W, Klar J, Lwangga S. K. *Besar sampel dalam penelitian kesehatan.* Gadjah Mada University Press; 1997.
39. Dahlan, M. *Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan.* Jakarta, Arkans; 2005.
40. Dahlan, M. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan.* Jakarta, Salemba Medika; 2008.
41. Dahlan, M. *Langkah-langkah membuat proposal penelitian.* Jakarta, Salemba Medika; 2008.

42. Jessup, M. and S. C. Brozena. Guidelines for the management of heart failure: differences in guideline perspectives. *Cardiol Clin.* 2007; 25(4): 497-506; v.
43. Klienbaum, D. *Logistic Regression: A Self Learning Text.* Third Edition. New York, Springer; 2010.
44. Reardon, L. C. and D. S. Macpherson. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry?. *Arch Intern Med.* 1998; 158(1): 26-32.
45. Takaichi, K., F. Takemoto, et al. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med.* 2007; 46(12): 823-9.
46. *Mosby's Medical Dictionary of Medicine, Nursing and Health Professions*. Elsevier, 8th edition. 2009.
47. Perazella, M.A. Drug induce hyperkalemia: old culprits and new offender. *The American Journal of Medicine.* 2000; Vol.109; issue 4; 307-314
48. Elwood M. *Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials.* 3rd edition. Oxford university press. 2007
49. Bakris L.G., Siomos M, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure. *Kidney International.* 2000. Vol.58, pp.2084-2092
50. S.C. Textor, E.L. Bravo, F.M. Fouad *et al.*, Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* **73** (1982), pp. 719–725.
51. S.A. Atlas, D.B. Case, J.E. Sealey *et al.*, Interruption of the renin–angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis. *Hypertension* **1** (1979), pp. 274–280.
52. A. Savoy, C.E. Palant, G. Patchin and W.F. Graettinger, Losartan effects on serum potassium in an elderly population. *J Am Soc Nephrol* **9** (1998), p. 111A.
53. Dzau VJ. Vascular and renal prostaglandins as counter-regulatory systems in heart failure. *Nephrol Dial Transplant* **9** (1994): 251-256.
54. Davidson NC, Coutie WJ, Webb DJ, Struthers AD. Hormonal and renal differences between low dose and high dose angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in patients with chronic heart failure. *Heart* **75**(1995): 576-581

55. Keilani T, Danesh FR, Schluter WA, Molteni A, battle D: A subdepressor low dose of ramipril lowers urinary protein excretion without increasing plasma potassium. *Am J Kidney Dis* 33(1999): 450-457.
56. Vereijken T.L.J, Bellersen L, Groenewoud J.M.M, Knubben L, Baltussen L, Kramers C. Risk calculation for hyperkalemia in heart failure patients. *The Netherlands Journal of Medicine* (2007), vol. 65, no. 6: 208-211.
57. Desay A.S, Swedberg K, Mc Murray J.V, Granger C.B, Yusuf S, Young J.B, Dunlap M.E, Solomon S.D, Hainer J.W, Olofsson B, Michelson E.L, Pfeffere M.A (CHARM Program Investigators). Incidence and Predictors of Hyperkalemia in Patients with Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology* (2007). Vol.50, No.20: 1959-66.
58. Jarman PR, Kehely AM, Mather HM. Hyperkaeemia in diabetes: prevalence and association. *Postgrad Med J* (1995), 71: 551-552.

LAMPIRAN I

HASIL PENGOLAHAN DATA DENGAN SOFTWARE SPSS 17

ANALISIS UNIVARIAT

NaikK

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	89	41.0	41.0	41.0
	1	128	59.0	59.0	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

ACE/ARB

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	146	67.3	67.3	67.3
	2	71	32.7	32.7	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

gender

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	L	158	72.8	72.8	72.8
	P	59	27.2	27.2	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

Riw DM

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	152	70.0	70.0	70.0
	1	65	30.0	30.0	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

AINS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	140	64.5	64.5	64.5
	1	77	35.5	35.5	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

furo

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	23	10.6	10.6	10.6
	1	194	89.4	89.4	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

tiazid

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	204	94.0	94.0	94.0
	1	13	6.0	6.0	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

aldos

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	75	34.6	34.6	34.6
	1	142	65.4	65.4	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

betablok

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	121	55.8	55.8	55.8
	1	96	44.2	44.2	100.0
	Total	217	100.0	100.0	

digoksin

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	132	60.8	60.8	60.8
1	85	39.2	39.2	100.0
Total	217	100.0	100.0	

ANALISIS BIVARIAT

ACE/ARB * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
ACE/ARB 1	Count		98	48	146
	% within ACE/ARB		67.1%	32.9%	100.0%
2	Count		30	41	71
	% within ACE/ARB		42.3%	57.7%	100.0%
Total	Count		128	89	217
	% within ACE/ARB		59.0%	41.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12.213 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	11.206	1	.001		
Likelihood Ratio	12.138	1	.000		
Fisher's Exact Test				.001	.000
Linear-by-Linear Association	12.156	1	.000		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 29,12.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for ACE/ARB (1 / 2)	2.790	1.556	5.003
For cohort NaikKrisk = ,00	1.589	1.183	2.133
For cohort NaikKrisk = 1,00	.569	.419	.773
N of Valid Cases	217		

gender * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
gender	L	Count	88	70	158
		% within gender	55.7%	44.3%	100.0%
	P	Count	40	19	59
		% within gender	67.8%	32.2%	100.0%
Total		Count	128	89	217
		% within gender	59.0%	41.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.600 ^a	1	.107		
Continuity Correction ^b	2.124	1	.145		
Likelihood Ratio	2.649	1	.104		
Fisher's Exact Test				.122	.072
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24,20.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for gender (L / P)	.597	.318	1.121
For cohort NaikKrisk = ,00	.822	.657	1.028
For cohort NaikKrisk = 1,00	1.376	.914	2.072
N of Valid Cases	217		

riw DM risk * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
riw DM risk 0	Count	29	36	65	
	% within riw DM risk	44.6%	55.4%	100.0%	
riw DM risk 1	Count	99	53	152	
	% within riw DM risk	65.1%	34.9%	100.0%	
Total	Count	128	89	217	
	% within riw DM risk	59.0%	41.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.922 ^a	1	.005		
Continuity Correction ^b	7.096	1	.008		
Likelihood Ratio	7.850	1	.005		
Fisher's Exact Test				.007	.004
Linear-by-Linear Association	7.885	1	.005		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 26,66.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for riw DM risk (,00 / 1,00)	.431	.239	.780
For cohort NaikKrisk = ,00	.685	.510	.920
For cohort NaikKrisk = 1,00	1.588	1.167	2.161
N of Valid Cases	217		

AINSRisk * NaikKrisk Crosstabulation

		NaikKrisk		Total
		0	1	
AINSRisk 0	Count	44	33	77
	% within AINSRisk	57.1%	42.9%	100.0%
1	Count	84	56	140
	% within AINSRisk	60.0%	40.0%	100.0%
Total	Count	128	89	217
	% within AINSRisk	59.0%	41.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.168 ^a	1	.682		
Continuity Correction ^b	.070	1	.791		
Likelihood Ratio	.167	1	.683		
Fisher's Exact Test				.773	.395
Linear-by-Linear Association	.167	1	.683		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 31,58.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for AINSrisk (.00 / 1,00)	.889	.506	1.562
For cohort NaikKrisk = ,00	.952	.752	1.206
For cohort NaikKrisk = 1,00	1.071	.772	1.488
N of Valid Cases	217		

aldosrisk * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
aldosrisk 0	Count	83	59	142	
	% within aldosrisk	58.5%	41.5%	100.0%	
1	Count	45	30	75	
	% within aldosrisk	60.0%	40.0%	100.0%	
Total	Count	128	89	217	
	% within aldosrisk	59.0%	41.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.049 ^a	1	.825		
Continuity Correction ^b	.006	1	.940		
Likelihood Ratio	.049	1	.825		
Fisher's Exact Test				.885	.471
Linear-by-Linear Association	.048	1	.826		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 30,76.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for aldoserisk (.00 / 1,00)	.938	.530	1.658
For cohort NaikKrisk = ,00	.974	.773	1.227
For cohort NaikKrisk = 1,00	1.039	.740	1.458
N of Valid Cases	217		

betablokrisk * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
betablokrisk 0	Count	60	36	96	
	% within betablokrisk	62.5%	37.5%	100.0%	
1	Count	68	53	121	
	% within betablokrisk	56.2%	43.8%	100.0%	
Total	Count	128	89	217	
	% within betablokrisk	59.0%	41.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.879 ^a	1	.349	.405	.212
Continuity Correction ^b	.637	1	.425		
Likelihood Ratio	.881	1	.348		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.875	1	.350		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 39,37.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for betablokrisk (,00 / 1,00)	1.299	.751	2.246
For cohort NaikKrisk = ,00	1.112	.892	1.387
For cohort NaikKrisk = 1,00	.856	.617	1.188
N of Valid Cases	217		

durasi1 * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
durasi1	1	Count	64	47	111
		% within durasi1	57.7%	42.3%	100.0%
	2	Count	64	42	106
		% within durasi1	60.4%	39.6%	100.0%
Total		Count	128	89	217
		% within durasi1	59.0%	41.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.166 ^a	1	.684		
Continuity Correction ^b	.072	1	.788		
Likelihood Ratio	.166	1	.684		
Fisher's Exact Test				.783	.394
Linear-by-Linear Association	.165	1	.685		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 43,47.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for durasi1 (1,00 / 2,00)	.894	.520	1.536
For cohort NaikKrisk = ,00	.955	.765	1.192
For cohort NaikKrisk = 1,00	1.069	.776	1.472
N of Valid Cases	217		

LabCreatinin1 * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
LabCreatinin1	1	Count	115	74	189
		% within LabCreatinin1	60.8%	39.2%	100.0%
	2	Count	13	15	28
		% within LabCreatinin1	46.4%	53.6%	100.0%
Total		Count	128	89	217
		% within LabCreatinin1	59.0%	41.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.096 ^a	1	.148		
Continuity Correction ^b	1.542	1	.214		
Likelihood Ratio	2.061	1	.151		
Fisher's Exact Test				.156	.108
Linear-by-Linear Association	2.086	1	.149		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,48.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for LabCreatinin1 (1,00 / 2,00)	1.793	.807	3.983
For cohort NaikKrisk = ,00	1.311	.866	1.983
For cohort NaikKrisk = 1,00	.731	.496	1.077
N of Valid Cases	217		

furo * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
furo	0	Count	14	9	23
		% within furo	60.9%	39.1%	100.0%
1	Count	114	80	194	
	% within furo	58.8%	41.2%	100.0%	
Total	Count	128	89	217	
	% within furo	59.0%	41.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.038 ^a	1	.846		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.038	1	.846		
Fisher's Exact Test				1.000	.516
Linear-by-Linear Association	.038	1	.846		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,43.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for furo (0 / 1)	1.092	.451	2.645
For cohort NaikKrisk = ,00	1.036	.731	1.467
For cohort NaikKrisk = 1,00	.949	.555	1.623
N of Valid Cases	217		

tiazid * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
tiazid 0	Count	118	86	204	
	% within tiazid	57.8%	42.2%	100.0%	
1	Count	10	3	13	
	% within tiazid	76.9%	23.1%	100.0%	
Total	Count	128	89	217	
	% within tiazid	59.0%	41.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.839 ^a	1	.175		
Continuity Correction ^b	1.135	1	.287		
Likelihood Ratio	1.969	1	.161		
Fisher's Exact Test				.247	.143
Linear-by-Linear Association	1.831	1	.176		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,33.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tiazyd (0 / 1)	.412	.110	1.541
For cohort NaikKrisk = ,00	.752	.546	1.036
For cohort NaikKrisk = 1,00	1.827	.668	4.993
N of Valid Cases	217		

digoksin * NaikKrisk Crosstabulation

			NaikKrisk		Total
			0	1	
digoksin 0	Count	82	50	132	
	% within digoksin	62.1%	37.9%	100.0%	
1	Count	46	39	85	
	% within digoksin	54.1%	45.9%	100.0%	
Total	Count	128	89	217	
	% within digoksin	59.0%	41.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.369 ^a	1	.242		
Continuity Correction ^b	1.058	1	.304		
Likelihood Ratio	1.365	1	.243		
Fisher's Exact Test				.260	.152
Linear-by-Linear Association	1.363	1	.243		
N of Valid Cases ^b	217				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 34,86.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for digoksin (0 / 1)	1.390	.800	2.417
For cohort NaikKrisk = ,00	1.148	.906	1.455
For cohort NaikKrisk = 1,00	.826	.601	1.134
N of Valid Cases	217		

**ANALISIS MULTIVARIAT
UJI INTERAKSI**

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	1.091	.335	10.632	1	.001	2.977	1.545	5.737
gender	-.448	.355	1.593	1	.207	.639	.318	1.281
furo	.032	.500	.004	1	.949	1.033	.387	2.751
tiazid	-1.477	.778	3.606	1	.058	.228	.050	1.049
digoksin	.447	.323	1.918	1	.166	1.564	.831	2.943
umur1	.355	.201	3.111	1	.078	1.426	.961	2.115
durasi1	-.110	.315	.121	1	.728	.896	.483	1.661
LabCreatinin1	.128	.468	.075	1	.785	1.136	.454	2.844
DM1	-.921	.330	7.787	1	.005	.398	.209	.760
AINSrisk	.149	.333	.200	1	.655	1.161	.604	2.229
aldosrisk	-.070	.333	.044	1	.835	.933	.485	1.793
betablokrisk	.214	.311	.471	1	.492	1.238	.673	2.278
Constant	-1.627	1.177	1.909	1	.167	.197		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldosrisk, betablokrisk.

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	ACEARB	1.588	2.805	.320	1	.571	4.894	.020	1.195E3
	gender	.366	1.153	.101	1	.751	1.441	.150	13.804
	furo	-1.059	1.621	.427	1	.513	.347	.014	8.313
	tiazid	-40.582	3.186E4	.000	1	.999	.000	.000	.
	digoksin	-.200	1.011	.039	1	.843	.819	.113	5.945
	umur1	.350	.255	1.889	1	.169	1.419	.861	2.339
	durasi1	1.151	1.016	1.283	1	.257	3.163	.431	23.188
	LabCreatinin1	-.153	1.562	.010	1	.922	.858	.040	18.329
	DM1	.190	1.053	.033	1	.857	1.210	.153	9.536
	AINSrisk	-.086	.999	.007	1	.932	.918	.129	6.507
	aldosrisk	-.041	1.051	.002	1	.969	.960	.122	7.522
	betablokrisk	.178	.985	.033	1	.857	1.195	.173	8.242
	umurACEARB	-.056	.370	.023	1	.880	.946	.458	1.952
	DMACEARB	.853	.779	1.199	1	.273	2.346	.510	10.799
	ACEARBgender	-.585	.890	.433	1	.510	.557	.097	3.184
	furoACEARB	.919	1.273	.521	1	.470	2.507	.207	30.379
	ACEARBthiazide	19.760	1.593E4	.000	1	.999	3.816E8	.000	.
	ACEARBdigoksin	.471	.736	.409	1	.523	1.601	.378	6.780
	durasiACEARB	-.894	.727	1.514	1	.219	.409	.098	1.700
	CreatACEARB	.144	.990	.021	1	.885	1.155	.166	8.038
	AINSriskACEARB	.179	.739	.059	1	.809	1.196	.281	5.091
	aldosriskACEARB	-.043	.757	.003	1	.954	.958	.217	4.226
	betablokriskACEARB	.055	.720	.006	1	.939	1.057	.258	4.334
	Constant	-3.463	3.431	1.018	1	.313	.031		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldorisk, betablokrisk, umurACEARB, DMACEARB, ACEARBgender, furoACEARB, ACEARBthiazide, ACEARBdigoksin, durasiACEARB, CreatACEARB, AINSriskACEARB, aldoriskACEARB, betablokriskACEARB.

Kurangi ACEARB*Thiazide

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	1.728	2.820	.375	1	.540	5.630	.022	1.417E3
gender	.381	1.156	.109	1	.742	1.464	.152	14.102
furo	-.899	1.624	.307	1	.580	.407	.017	9.816
tiazid	-1.754	.880	3.974	1	.046	.173	.031	.971
digoksin	-.173	1.013	.029	1	.864	.841	.116	6.121
umur1	.322	.254	1.609	1	.205	1.380	.839	2.269
durasi1	1.111	1.018	1.191	1	.275	3.037	.413	22.335
LabCreatinin1	-.006	1.556	.000	1	.997	.994	.047	20.989
DM1	.267	1.052	.064	1	.800	1.306	.166	10.262
AINSrisk	-.219	.997	.048	1	.826	.803	.114	5.668
aldosrisk	-.191	1.043	.033	1	.855	.826	.107	6.386
betablokrisk	.109	.984	.012	1	.912	1.115	.162	7.670
umurACEARB	-.027	.372	.005	1	.942	.973	.469	2.018
DMACEARB	.903	.785	1.323	1	.250	2.466	.530	11.487
ACEARBgender	-.643	.897	.514	1	.473	.526	.091	3.049
furoACEARB	.810	1.290	.394	1	.530	2.247	.179	28.169
ACEARBdigoksin	.460	.743	.383	1	.536	1.584	.369	6.790
durasiACEARB	-.894	.733	1.486	1	.223	.409	.097	1.721
CreatACEARB	.054	.991	.003	1	.956	1.056	.151	7.364
AINSriskACEARB	.279	.741	.142	1	.707	1.322	.309	5.649
aldosriskACEARB	.078	.755	.011	1	.918	1.081	.246	4.753
betablokriskACEARB	.111	.724	.024	1	.878	1.117	.271	4.615
Constant	-3.647	3.436	1.127	1	.289	.026		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldorsrisk, betablokrisk, umurACEARB, DMACEARB, ACEARBgender, furoACEARB, ACEARBdigoksin, durasiACEARB, CreatACEARB, AINSriskACEARB, aldorsriskACEARB, betablokriskACEARB.

Kurangi creat*ACEARB

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	1.785	2.623	.463	1	.496	5.959	.035	1.019E3
gender	.390	1.145	.116	1	.733	1.477	.157	13.921
furo	-.903	1.623	.309	1	.578	.406	.017	9.769
tiazid	-1.755	.881	3.970	1	.046	.173	.031	.972
digoksin	-.172	1.013	.029	1	.865	.842	.116	6.128
umur1	.321	.254	1.606	1	.205	1.379	.839	2.267
durasi1	1.098	.988	1.234	1	.267	2.997	.432	20.785
LabCreatinin1	.074	.502	.022	1	.882	1.077	.403	2.880
DM1	.271	1.049	.067	1	.796	1.312	.168	10.242
AINSrisk	-.220	.997	.049	1	.825	.802	.114	5.661
aldosrisk	-.195	1.040	.035	1	.851	.823	.107	6.320
betablokrisk	.106	.982	.012	1	.914	1.112	.162	7.625
umurACEARB	-.027	.372	.005	1	.943	.974	.470	2.019
DMACEARB	.905	.784	1.334	1	.248	2.473	.532	11.488
ACEARBgender	-.652	.882	.547	1	.459	.521	.093	2.932
furoACEARB	.811	1.290	.396	1	.529	2.251	.180	28.194
ACEARBdigoksin	.460	.743	.384	1	.536	1.584	.369	6.794
durasiACEARB	-.885	.716	1.528	1	.216	.413	.101	1.679
AINSriskACEARB	.281	.740	.144	1	.704	1.324	.310	5.648
aldosriskACEARB	.079	.755	.011	1	.917	1.082	.246	4.755
betablokriskACEARB	.111	.723	.024	1	.878	1.118	.271	4.615
Constant	-3.726	3.122	1.424	1	.233	.024		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldorsrisk, betablokrisk, umurACEARB, DMACEARB, ACEARBgender, furoACEARB, ACEARBdigoksin, durasiACEARB, AINSriskACEARB, aldorsriskACEARB, betablokriskACEARB.

Kurangi umur*ACEARB

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	1.697	2.317	.536	1	.464	5.455	.058	511.364
gender	.385	1.143	.114	1	.736	1.470	.156	13.823
furo	-.910	1.620	.315	1	.575	.403	.017	9.645
tiazid	-1.757	.880	3.990	1	.046	.173	.031	.968
digoksin	-.181	1.004	.033	1	.857	.834	.117	5.969
umur1	.311	.211	2.174	1	.140	1.365	.903	2.065
durasi1	1.080	.959	1.269	1	.260	2.946	.450	19.302
LabCreatinin1	.074	.502	.022	1	.883	1.077	.403	2.878
DM1	.267	1.047	.065	1	.798	1.307	.168	10.170
AINsrisk	-.229	.988	.054	1	.816	.795	.115	5.515
aldosrisk	-.202	1.036	.038	1	.845	.817	.107	6.222
betablokrisk	.113	.977	.013	1	.908	1.120	.165	7.596
DMACEARB	.899	.779	1.333	1	.248	2.458	.534	11.314
ACEARBgender	-.644	.875	.542	1	.462	.525	.095	2.918
furoACEARB	.818	1.287	.404	1	.525	2.265	.182	28.202
ACEARBdigoksin	.468	.735	.406	1	.524	1.597	.379	6.739
durasiACEARB	-.872	.693	1.582	1	.208	.418	.107	1.627
AINsriskACEARB	.291	.727	.160	1	.689	1.338	.322	5.556
aldosriskACEARB	.085	.750	.013	1	.910	1.089	.250	4.738
betablokriskACEARB	.105	.717	.021	1	.884	1.110	.272	4.531
Constant	-3.658	2.974	1.513	1	.219	.026		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINsrisk, aldorsrisk, betablokrisk, DMACEARB, ACEARBgender, furoACEARB, ACEARBdigoksin, durasiACEARB, AINsriskACEARB, aldorsriskACEARB, betablokriskACEARB.

Kurangi Aldos*ACEARB

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	1.786	2.178	.673	1	.412	5.966	.084	425.875
gender	.394	1.141	.120	1	.729	1.484	.159	13.878
furo	-.878	1.594	.303	1	.582	.416	.018	9.456
tiazid	-1.745	.871	4.014	1	.045	.175	.032	.963
digoksin	-.163	.991	.027	1	.869	.850	.122	5.926
umur1	.311	.211	2.173	1	.140	1.365	.903	2.065
durasi1	1.097	.948	1.339	1	.247	2.995	.467	19.202
LabCreatinin1	.066	.496	.018	1	.895	1.068	.404	2.824
DM1	.270	1.047	.067	1	.796	1.310	.168	10.197
AINSrisk	-.235	.987	.057	1	.811	.790	.114	5.465
aldosrisk	-.091	.343	.071	1	.790	.913	.466	1.787
betablokrisk	.118	.976	.015	1	.904	1.125	.166	7.616
DMACEARB	.904	.778	1.348	1	.246	2.469	.537	11.350
ACEARBgender	-.654	.870	.565	1	.452	.520	.094	2.862
furoACEARB	.789	1.260	.392	1	.531	2.202	.186	26.040
ACEARBdigoksin	.454	.723	.394	1	.530	1.574	.381	6.496
durasiACEARB	-.884	.686	1.662	1	.197	.413	.108	1.584
AINSriskACEARB	.298	.724	.169	1	.681	1.347	.326	5.565
betablokriskACEARB	.102	.717	.020	1	.886	1.108	.272	4.516
Constant	-3.761	2.831	1.765	1	.184	.023		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldoserisk, betablokrisk, DMACEARB, ACEARBgender, furoACEARB, ACEARBdigoksin, durasiACEARB, AINSriskACEARB, betablokriskACEARB.

Kurangi Betablok-ACEARB

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	1.937	2.045	.897	1	.344	6.940	.126	382.352
gender	.313	1.121	.078	1	.780	1.367	.152	12.294
furo	-.860	1.585	.294	1	.588	.423	.019	9.465
tiazid	-1.695	.853	3.954	1	.047	.184	.035	.976
digoksin	-.189	.986	.037	1	.848	.828	.120	5.713
umur1	.312	.206	2.305	1	.129	1.366	.913	2.044
durasi1	1.117	.937	1.419	1	.234	3.054	.486	19.177
LabCreatinin1	.074	.489	.023	1	.880	1.077	.413	2.808
DM1	.238	1.039	.053	1	.819	1.269	.166	9.721
AINSrisk	.155	.338	.211	1	.646	1.168	.602	2.266
aldosrisk	-.078	.341	.052	1	.820	.925	.474	1.806
betablokrisk	.259	.316	.670	1	.413	1.295	.697	2.405
DMACEARB	.879	.769	1.305	1	.253	2.407	.533	10.867
ACEARBgender	-.572	.845	.458	1	.498	.564	.108	2.956
furoACEARB	.793	1.250	.402	1	.526	2.210	.191	25.623
ACEARBdigoksin	.468	.717	.426	1	.514	1.596	.392	6.505
durasiACEARB	-.896	.679	1.744	1	.187	.408	.108	1.543
Constant	-4.006	2.692	2.214	1	.137	.018		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldorisk, betablokrisk, DMACEARB, ACEARBgender, furoACEARB, ACEARBdigoksin, durasiACEARB.

Kurangi furo*ACEARB

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	2.781	1.564	3.162	1	.075	16.130	.753	345.758
gender	.406	1.108	.134	1	.714	1.501	.171	13.167
furo	.093	.516	.033	1	.857	1.098	.399	3.017
tiazid	-1.734	.848	4.184	1	.041	.177	.034	.930
digoksin	-.121	.976	.015	1	.902	.886	.131	6.004
umur1	.319	.205	2.424	1	.119	1.376	.921	2.056
durasi1	1.076	.933	1.331	1	.249	2.933	.471	18.260
LabCreatinin1	.078	.487	.026	1	.872	1.081	.417	2.807
DM1	.110	1.015	.012	1	.913	1.117	.153	8.159
AINSrisk	.179	.336	.283	1	.594	1.196	.619	2.309
aldosrisk	-.096	.340	.079	1	.778	.909	.467	1.769
betablokrisk	.245	.315	.604	1	.437	1.277	.689	2.367
DMACEARB	.758	.738	1.055	1	.304	2.135	.502	9.076
ACEARBgender	-.662	.830	.637	1	.425	.516	.101	2.621
ACEARBdigoksin	.403	.704	.327	1	.568	1.496	.376	5.946
durasiACEARB	-.853	.672	1.613	1	.204	.426	.114	1.589
Constant	-4.895	2.306	4.506	1	.034	.007		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldorsrisk, betablokrisk, DMACEARB, ACEARBgender, ACEARBdigoksin, durasiACEARB.

Kurangi digoksin*ACEARB

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	2.893	1.545	3.505	1	.061	18.045	.873	372.897
gender	.265	1.078	.061	1	.806	1.304	.158	10.779
furo	.083	.513	.026	1	.871	1.087	.398	2.969
tiazid	-1.728	.840	4.230	1	.040	.178	.034	.922
digoksin	.406	.326	1.550	1	.213	1.501	.792	2.847
umur1	.317	.205	2.403	1	.121	1.373	.920	2.051
durasi1	1.101	.931	1.398	1	.237	3.007	.485	18.649
LabCreatinin1	.112	.482	.054	1	.817	1.118	.435	2.875
DM1	.010	.999	.000	1	.992	1.010	.142	7.162
AINSrisk	.173	.336	.265	1	.607	1.189	.615	2.297
aldosrisk	-.097	.340	.081	1	.775	.908	.466	1.766
betablokrisk	.228	.313	.528	1	.467	1.256	.679	2.321
DMACEARB	.670	.719	.868	1	.352	1.953	.478	7.990
ACEARBgender	-.547	.799	.469	1	.494	.578	.121	2.772
durasiACEARB	-.891	.666	1.791	1	.181	.410	.111	1.513
Constant	-4.915	2.301	4.562	1	.033	.007		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldorsrisk, betablokrisk, DMACEARB, ACEARBgender, durasiACEARB.

Kurangi gender*ACEARB

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	2.145	1.073	3.994	1	.046	8.539	1.042	69.957
gender	-.434	.359	1.461	1	.227	.648	.320	1.310
furo	.117	.513	.052	1	.819	1.124	.412	3.071
tiazid	-1.643	.824	3.973	1	.046	.193	.038	.973
digoksin	.410	.326	1.580	1	.209	1.507	.795	2.857
umur1	.335	.203	2.713	1	.100	1.398	.938	2.083
durasi1	1.045	.925	1.277	1	.258	2.844	.464	17.426
LabCreatinin1	.160	.475	.113	1	.737	1.173	.463	2.973
DM1	.026	.998	.001	1	.979	1.027	.145	7.267
AINSrisk	.149	.334	.199	1	.655	1.161	.603	2.234
aldosrisk	-.094	.339	.077	1	.781	.910	.468	1.769
betablokrisk	.226	.313	.524	1	.469	1.254	.679	2.316
DMACEARB	.677	.716	.893	1	.345	1.967	.483	8.006
durasiACEARB	-.850	.657	1.671	1	.196	.428	.118	1.551
Constant	-4.073	1.934	4.437	1	.035	.017		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldosrisk, betablokrisk, DMACEARB, durasiACEARB.

Kurangi DM*ACEARB

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	ACEARB	2.395	1.037	5.334	1	.021	10.963	1.437	83.646
	gender	-.433	.358	1.463	1	.226	.648	.321	1.308
	furo	.091	.509	.032	1	.857	1.096	.404	2.970
	tiazid	-1.612	.801	4.053	1	.044	.199	.042	.958
	digoksin	.398	.326	1.490	1	.222	1.489	.786	2.822
	umur1	.352	.202	3.031	1	.082	1.422	.957	2.114
	durasi1	1.057	.924	1.310	1	.252	2.878	.471	17.594
	LabCreatinin1	.120	.469	.066	1	.798	1.128	.450	2.830
	DM1	-.869	.333	6.822	1	.009	.420	.219	.805
	AINSrisk	.159	.333	.229	1	.632	1.173	.611	2.253
	aldosrisk	-.065	.336	.037	1	.847	.937	.485	1.811
	betablokrisk	.225	.313	.519	1	.471	1.252	.679	2.311
	durasiACEARB	-.873	.651	1.798	1	.180	.418	.117	1.496
	Constant	-3.460	1.816	3.632	1	.057	.031		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldosrisk, betablokrisk, durasiACEARB.

Tidak ada interaksi

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	1.091	.335	10.632	1	.001	2.977	1.545	5.737
gender	-.448	.355	1.593	1	.207	.639	.318	1.281
furo	.032	.500	.004	1	.949	1.033	.387	2.751
tiazid	-1.477	.778	3.606	1	.058	.228	.050	1.049
digoksin	.447	.323	1.918	1	.166	1.564	.831	2.943
umur1	.355	.201	3.111	1	.078	1.426	.961	2.115
durasi1	-.110	.315	.121	1	.728	.896	.483	1.661
LabCreatinin1	.128	.468	.075	1	.785	1.136	.454	2.844
DM1	-.921	.330	7.787	1	.005	.398	.209	.760
AINSrisk	.149	.333	.200	1	.655	1.161	.604	2.229
aldosrisk	-.070	.333	.044	1	.835	.933	.485	1.793
betablokrisk	.214	.311	.471	1	.492	1.238	.673	2.278
Constant	-1.627	1.177	1.909	1	.167	.197		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldosrisk, betablokrisk.

UJI KONFOUNDING
Full model

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	ACEARB	1.091	.335	10.632	1	.001	2.977	1.545	5.737
	gender	-.448	.355	1.593	1	.207	.639	.318	1.281
	furo	.032	.500	.004	1	.949	1.033	.387	2.751
	tiazid	-1.477	.778	3.606	1	.058	.228	.050	1.049
	digoksin	.447	.323	1.918	1	.166	1.564	.831	2.943
	umur1	.355	.201	3.111	1	.078	1.426	.961	2.115
	durasi1	-.110	.315	.121	1	.728	.896	.483	1.661
	LabCreatinin1	.128	.468	.075	1	.785	1.136	.454	2.844
	DM1	-.921	.330	7.787	1	.005	.398	.209	.760
	AINSrisk	.149	.333	.200	1	.655	1.161	.604	2.229
	aldosrisk	-.070	.333	.044	1	.835	.933	.485	1.793
	betablokrisk	.214	.311	.471	1	.492	1.238	.673	2.278
	Constant	-1.627	1.177	1.909	1	.167	.197		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, furo, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldosrisk, betablokrisk.

Kurangi furo

$$\Delta OR = ((2,982 - 2,977) / 2,982) * 100\% = 0,17\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	1.093	.334	10.713	1	.001	2.982	1.550	5.736
gender	-.450	.354	1.613	1	.204	.638	.319	1.277
tiazid	-1.483	.772	3.689	1	.055	.227	.050	1.031
digoksin	.445	.321	1.920	1	.166	1.560	.832	2.927
umur1	.354	.201	3.107	1	.078	1.425	.961	2.113
durasi1	-.110	.315	.123	1	.725	.895	.483	1.659
LabCreatinin1	.130	.467	.078	1	.781	1.139	.456	2.843
DM1	-.918	.327	7.873	1	.005	.399	.210	.758
AINSrisk	.148	.332	.197	1	.657	1.159	.604	2.223
aldosrisk	-.072	.332	.047	1	.829	.931	.486	1.783
betablokrisk	.213	.311	.469	1	.493	1.237	.673	2.276
Constant	-1.597	1.080	2.186	1	.139	.203		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, aldosrisk, betablokrisk.

Kurangi aldosis

$$\Delta OR = ((2,982 - 2,973) / 2,982) * 100\% = 0,3\%$$

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	ACEARB	1.090	.334	10.674	1	.001	2.973	1.546	5.716
	gender	-.452	.354	1.631	1	.202	.636	.318	1.273
	tiazid	-1.514	.761	3.954	1	.047	.220	.049	.979
	digoksin	.456	.317	2.075	1	.150	1.578	.848	2.936
	umur1	.352	.201	3.079	1	.079	1.422	.960	2.108
	durasi1	-.098	.310	.101	1	.750	.906	.494	1.662
	LabCreatinin1	.123	.465	.069	1	.792	1.130	.454	2.814
	DM1	-.917	.327	7.855	1	.005	.400	.211	.759
	AINSrisk	.148	.332	.199	1	.656	1.160	.605	2.224
	betablokrisk	.214	.311	.475	1	.491	1.239	.674	2.279
	Constant	-1.625	1.071	2.302	1	.129	.197		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, LabCreatinin1, DM1, AINSrisk, betablokrisk.

Kurangi kreatinin

$$\Delta\text{OR} = ((3,031 - 2,982) / 2,982) * 100\% = 1,6\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	1.109	.326	11.591	1	.001	3.031	1.601	5.738
gender	-.463	.352	1.725	1	.189	.630	.316	1.256
tiazid	-1.533	.760	4.069	1	.044	.216	.049	.958
digoksin	.453	.316	2.052	1	.152	1.573	.846	2.925
umur1	.359	.199	3.239	1	.072	1.432	.969	2.116
durasi1	-.081	.302	.071	1	.789	.922	.511	1.667
DM1	-.923	.327	7.987	1	.005	.397	.210	.754
AINSrisk	.149	.332	.201	1	.654	1.161	.605	2.226
betablokrisk	.216	.311	.484	1	.487	1.241	.675	2.282
Constant	-1.534	1.013	2.292	1	.130	.216		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, tiazid, digoksin, umur1, durasi1, DM1, AINSrisk, betablokrisk.

Kurangi lama pengobatan

$$\Delta OR = ((3,040 - 3,031) / 3,031) * 100\% = 0,3\%$$

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	ACEARB	1.112	.325	11.676	1	.001	3.040	1.607	5.753
	gender	-.458	.351	1.698	1	.193	.633	.318	1.259
	tiazid	-1.526	.757	4.064	1	.044	.217	.049	.959
	digoksin	.456	.316	2.082	1	.149	1.578	.849	2.932
	umur1	.361	.200	3.277	1	.070	1.435	.971	2.122
	DM1	-.922	.326	7.980	1	.005	.398	.210	.754
	AINSrisk	.146	.332	.194	1	.659	1.158	.604	2.220
	betablokrisk	.229	.307	.554	1	.457	1.257	.688	2.294
	Constant	-1.676	.864	3.758	1	.053	.187		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, tiazid, digoksin, umur1, DM1, AINSrisk, betablokrisk.

Kurangi AINS

$$\Delta\text{OR} = ((3,040 - 2,993) / 2,993) * 100\% = 1,6\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ACEARB	1.096	.323	11.504	1	.001	2.993	1.588	5.638
gender	-.445	.350	1.617	1	.204	.641	.323	1.272
tiazid	-1.474	.747	3.895	1	.048	.229	.053	.990
digoksin	.471	.314	2.243	1	.134	1.601	.865	2.964
umur1	.339	.193	3.086	1	.079	1.403	.962	2.048
DM1	-.914	.325	7.895	1	.005	.401	.212	.759
betablokrisk	.253	.302	.700	1	.403	1.288	.712	2.328
Constant	-1.561	.824	3.595	1	.058	.210		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, tiazid, digoksin, umur1, DM1, betablokrisk.

Kurangi betabloker

$$\Delta\text{OR} = ((3,017-2,993)/2,993)*100\%=0,8\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	1.104	.323	11.722	1	.001	3.017	1.603	5.677
gender	-.452	.349	1.678	1	.195	.636	.321	1.261
tiazid	-1.410	.736	3.665	1	.056	.244	.058	1.034
digoksin	.481	.314	2.356	1	.125	1.618	.875	2.992
umur1	.341	.192	3.149	1	.076	1.407	.965	2.051
DM1	-.900	.324	7.730	1	.005	.406	.215	.767
Constant	-1.442	.808	3.179	1	.075	.237		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, gender, tiazid, digoksin, umur1, DM1.

Kurangi gender

$$\Delta\text{OR} = ((3,105-3,017)/3,105)*100\%=2,8\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	1.133	.320	12.527	1	.000	3.105	1.658	5.815
tiazid	-1.449	.727	3.979	1	.046	.235	.057	.975
digoksin	.407	.307	1.759	1	.185	1.502	.823	2.738
umur1	.353	.190	3.446	1	.063	1.423	.980	2.067
DM1	-.909	.323	7.914	1	.005	.403	.214	.759
Constant	-2.035	.669	9.247	1	.002	.131		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, tiazid, digoksin, umur1, DM1.

Kurangi digoksin

$$\Delta OR = ((3,216 - 3,105) / 3,105) * 100\% = 3,6\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	1.168	.319	13.442	1	.000	3.216	1.722	6.004
tiazid	-1.484	.725	4.183	1	.041	.227	.055	.940
umur1	.333	.188	3.136	1	.077	1.396	.965	2.018
DM1	-.848	.318	7.125	1	.008	.428	.230	.798
Constant	-1.920	.657	8.537	1	.003	.147		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, tiazid, umur1, DM1.

Kurangi umur

$$\Delta OR = ((3,216 - 2,957) / 3,216) * 100\% = 8,1\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	1.084	.311	12.186	1	.000	2.957	1.609	5.436
tiazid	-1.319	.714	3.417	1	.065	.267	.066	1.083
DM1	-.844	.315	7.187	1	.007	.430	.232	.797
Constant	-1.164	.486	5.734	1	.017	.312		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, tiazid, DM1.

Kurangi tiazide

$$\Delta OR = ((2,957 - 2,709) / 2,957) * 100\% = 8,4\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	.997	.303	10.830	1	.001	2.709	1.496	4.906
DM1	-.803	.310	6.695	1	.010	.448	.244	.823
Constant	-1.147	.482	5.671	1	.017	.318		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB, DM1.

Kurangi DM

$$\Delta OR = ((2,790 - 2,709) / 2,790) * 100\% = 2,9\%$$

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ACEARB	1.026	.298	11.863	1	.001	2.790	1.556	5.003
Constant	-1.740	.426	16.645	1	.000	.176		

a. Variable(s) entered on step 1: ACEARB.

LAMPIRAN 2
FORMULIR OBSERVASI DATA REKAM MEDIK

PERBANDINGAN
PENINGKATAN KALIUM
ANTARA PEMBERIAN ANGIOTENSIN-CONVERTING
ENZYME INHIBITORS (ACEI) DENGAN ANGIOTENSIN
RECEPTOR BLOCKERS (ARB) PADA PASIEN GAGAL
JANTUNG YANG DI RAWAT INAP
DI RSPJN HARAPAN KITA

Petunjuk pengisian:

- Jawablah pertanyaan-pertanyaan di bawah ini dengan jelas dan benar
- Pada pertanyaan disertai dengan titik-titik, isilah titik-titik tersebut dengan data sesuai dengan yang tertera dalam catatan medik pasien
- Pada pertanyaan pilihan, isilah kotak yang tersedia dengan nomor yang sesuai jawaban dan data yang tertera dalam catatan medik pasien.

PATIENT INFORMATION

1) First name:	<input type="text"/>
2) Last name:	<input type="text"/>
3) MR ID:	<input type="text"/>
4) Address:	<input type="text"/>
5) Date of birth:	<input type="text"/> (dd/mm/yyyy)
6) Gender:	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female

DEMOGRAPHIC

1) Date of admission:	<input type="text"/> (dd/mm/yyyy)
2) Education:	<input type="checkbox"/> Primary
	<input type="checkbox"/> Secondary
	<input type="checkbox"/> Tertiary
	<input type="checkbox"/> No mention

MEDICAL HISTORY (Prior to this episode of hospitalization)

1) Diabetes:	<input type="checkbox"/> No/ no mention	<input type="checkbox"/> Yes
--------------	---	------------------------------

INITIAL LABORATORY RESULT

1) Sodium:	<input type="checkbox"/> mmol/L	<input type="checkbox"/> Not done/ no mention
2) Potassium:	<input type="checkbox"/> mmol/L	<input type="checkbox"/> Not done/ no mention
3) Creatinine:	<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> Not done/ no mention

HOSPITAL COURSE

1) Date and estimated time of arrival to first inpatient unit:

First inpatient
unit:

ICU/CCU

Step-down

Telementary

Ward

Other

Interim lab results

2) 1st Creatinine (Date) : mg/dl Not done/ no mention

3) 2nd Creatinine (Date): mg/dl Not done/ no mention

4) 3rd Creatinine (Date): mg/dl Not done/ no mention

5) 4th Creatinine (Date): mg/dl Not done/ no mention

6) 1st Potassium (Date) : mg/dl Not done/ no mention

7) 2nd Potassium (Date): mg/dl Not done/ no mention

8) 3rd Potassium (Date): mg/dl Not done/ no mention

9) 4th Potassium (Date): mg/dl Not done/ no mention

MEDICATIONS - prescribed at inpatient

Check off classes of meds (√)	Prescribed at inpatient
Loop diuretic	<input type="checkbox"/>
Tiazid	<input type="checkbox"/>
Aldosterone receptor antagonist	<input type="checkbox"/>
ACE inhibitor	<input type="checkbox"/>
Angiotensin II receptor blocker	<input type="checkbox"/>
Beta blocker	<input type="checkbox"/>
Digoxin	<input type="checkbox"/>
None of the above	<input type="checkbox"/>

DISPOSITION

1) Date and time of disposition: (dd/mm/yyyy) (24-hour clock)

Final laboratory results

2) Cr results closest to discharge: mg/dl Not done/ no mention

3) Potassium results closest to discharge: mg/dl Not done/ no mention

4) Serum sodium result closest to discharge: mmol/L

Not done/ no mention

LAMPIRAN 3
PERHITUNGAN JUMLAH SAMPEL MINIMAL DENGAN SOFTWARE
STATA 10

sampsi 0.7 0.35, alpha(0.005)

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1

and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

alpha = 0.0050 (two-sided)

power = 0.9000

p1 = 0.7000

p2 = 0.3500

n2/n1 = 1.00

Estimated required sample sizes:

n1 = 71

n2 = 71

LAMPIRAN 4

PERKIRAAN POWER PENELITIAN DENGAN JUMLAH SAMPEL YANG ADA

sampsi 0.7 0.35, alpha(0.005) n1(108) n2(108)

Estimated power for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1
and p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

$$\alpha = 0.0050 \text{ (two-sided)}$$

$$p_1 = 0.7000$$

$$p_2 = 0.3500$$

$$\text{sample size } n_1 = 108$$

$$n_2 = 108$$

$$n_2/n_1 = 1.00$$

Estimated power:

$$\text{power} = 0.9908$$