

BAB IV

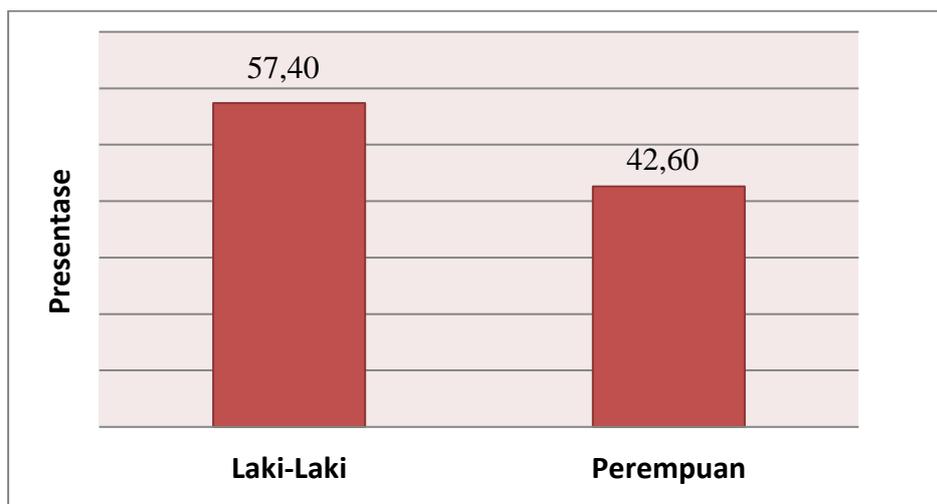
HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang terkait dengan identifikasi *drug related problems* pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik terdapat 54 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan Juni 2014 hingga Mei 2016. Penelitian dilakukan dalam kurun waktu 1 bulan dimulai dari awal hingga akhir bulan Juni 2016. Pengambilan data menggunakan data rekam medik pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit tersebut. Semua pasien yang masuk dalam kriteria inklusi merupakan pasien yang telah didiagnosis hipertensi dengan gagal ginjal kronik disertai anemia atau edema.

A. Karakteristik Pasien

1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu laki-laki dan perempuan. Hasil karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Hasil dari gambar 3 menunjukkan pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik lebih banyak terjadi pada pasien yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 31 pasien (57.40%) dibandingkan dengan perempuan sebanyak 23 pasien (42.60%). Hal tersebut dapat terjadi karena pada umumnya kaum laki-laki cenderung memiliki kebiasaan yang dapat memengaruhi kesehatan. Salah satu perilaku yang memiliki resiko terhadap kesehatan adalah merokok yang dapat menyebabkan seseorang berisiko menderita gagal ginjal kronik 2 kali lebih tinggi sehingga berdampak terhadap kualitas hidup pasien (Benedict *et al.*,2003).

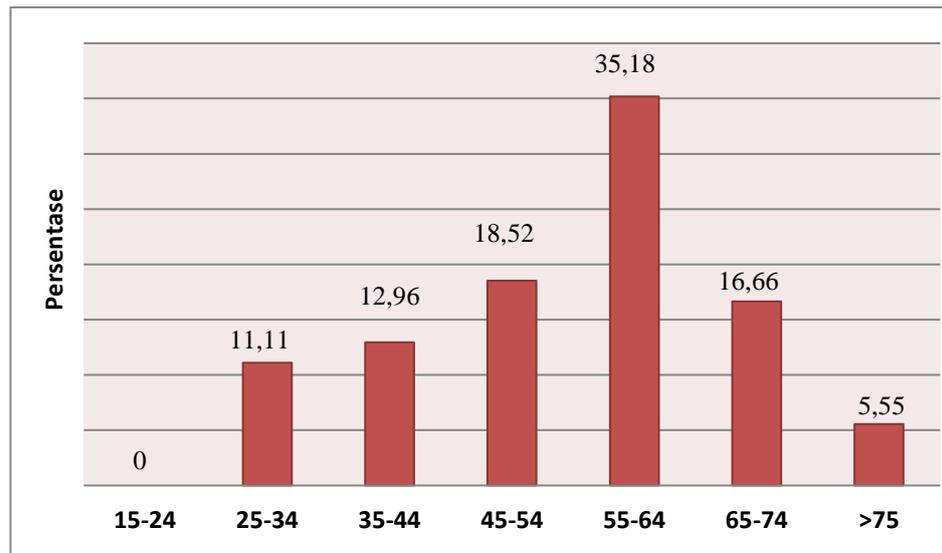
Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Amelia tahun 2007 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada periode januari 2008 – Juni 2010 menunjukkan prevalensi gagal ginjal kronik lebih banyak dialami oleh laki-laki mencapai 69,3% dibandingkan dengan perempuan hanya berkisar 39,7%.

2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Karakteristik pasien berdasarkan usia dalam penelitian ini dibagi menjadi 7 kelompok usia berdasarkan Riskesdas tahun 2013. Pengelompokan berdasarkan usia bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan bertambahnya jumlah usia terhadap prevalensi penyakit hipertensi dengan adanya gagal ginjal kronik.

Persentase yang diperoleh berdasarkan gambar 4 menunjukkan pada rentan usia 15-24 tahun tidak terdapat pasien yang mengalami hipertensi dengan gagal ginjal kronik. Pada usia 25-34 tahun terdapat 6

pasien (11.11%), usia 35-44 tahun terdapat 7 pasien (12.96%), usia 45-54 tahun terdapat 10 pasien (18.52%), usia 55-64 tahun terdapat 19 pasien (35.18%), dan pada usia 65-74 terdapat 9 pasien (16.66%), serta usia >75 tahun terdapat 3 pasien (5.55%).

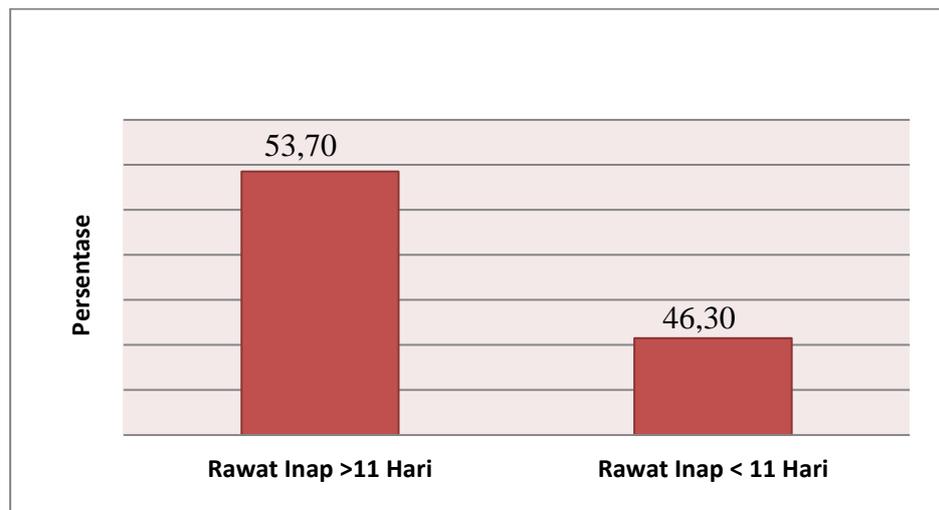


Gambar 4.Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Berdasarkan gambar 4 menunjukkan kelompok usia 55-64 tahun merupakan kelompok usia yang paling banyak mengalami hipertensi dengan gagal ginjal kronik. Hal ini menunjukkan bahwa semakin bertambah usia, maka akan semakin memburuknya fungsi ginjal. Selain itu, fungsi tubulus juga semakin memburuk akibat bertambahnya usia sehingga obat yang aktif diekskresi oleh tubulus ginjal tidak dapat diekskresikan secara maksimal karena mengalami penurunan fungsi glomerulus dan tubulus (Bustami *et al.*, 2001). Adanya penurunan laju filtrasi glomerulus merupakan penyebab terjadinya gagal ginjal (Mueller, 2005).

3. Karakteristik Pasien Berdasarkan *Length of Stay*

Length of Stay (LOS) atau lama rawat inap dalam penelitian ini merupakan suatu jangka waktu yang menunjukkan lamanya pasien dirawat inap yang menjalani perawatan di rumah sakit. Karakteristik pasien berdasarkan lama rawat inap dikelompokkan menjadi dua, yaitu lama rawat inap kurang dari 11 hari dan lebih dari 11 hari. Pengelompokkan ini berdasarkan jumlah lama waktu rawat inap semua sampel dibagi jumlah sampel. Hasil yang diperoleh adalah 11,0 hari \approx 11 hari. Hasil karakteristik pasien berdasarkan *Length of Stay* dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Karakteristik Subjek berdasarkan *Length of Stay* (LOS)

Pada gambar 5 ditinjau dari lama rawat inap pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan jumlah pasien yang dirawat inap lebih dari 11 hari terdapat 29 pasien (53,70 %) dan pasien yang dirawat inap kurang dari 11 hari sebanyak 25 pasien (46,30%). Berdasarkan penelitian ini menunjukkan

bahwa pasien yang menjalani rawat inap >11 hari merupakan pasien hipertensi dengan gagal ginjal yang memiliki komorbid anemia atau edema. Hal tersebut sesuai dengan yang dipaparkan oleh Suwitra pada tahun 2006 bahwa pasien menjalani rawat inap yang lebih lama dikarenakan pada kondisi tersebut pasien mengalami anemia dan gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium sehingga membutuhkan perawatan yang lebih lama.

4. Pola penggunaan obat

a. Pola penggunaan antihipertensi

Pada penderita hipertensi dengan gagal ginjal kronik sebisa mungkin harus dapat mengendalikan tekanan darah sehingga tidak memperburuk fungsi ginjal, jantung, maupun kualitas hidup. Mengatasi kondisi tersebut dapat menggunakan terapi antihipertensi untuk mencegah terjadinya perburukan kondisi pasien.

Berdasarkan tabel 5 menunjukkan penggunaan antihipertensi yang paling banyak digunakan pada pasien yang memiliki penyakit hipertensi diikuti dengan penyakit penyerta gagal ginjal kronik adalah golongan diuretik kuat yaitu furosemide sebanyak 36 pasien (66,67%). Kemudian diikuti dengan antihipertensi golongan *Calcium Channel Blocker Dihydropyridine* yaitu Amlodipine sebanyak 34 pasien (62,925). Hasil karakteristik pasien berdasarkan pola penggunaan antihipertensi dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5.Pola Penggunaan Antihipertensi

Golongan Antihipertensi	Jenis Obat	Jumlah Pasien	(%)
1. Diuretik	Furosemide	36	66,67
	Spironolactone	1	1,85
	Hidroclorothiazide	1	1,85
2. ACE Inhibitor	Captopril	2	3,70
3. ARB	Valsartan	12	22,22
	Irbesartan	12	22,22
	Candesartan	13	24,07
4. <i>Beta-Blocker</i>	Bisoprolol	3	5,55
5. CCB Dihidropiridine CCB Non- Dihidropiridin	Amlodipine	34	62,96
	Nifedipine	5	9,25
	Diltiazem	3	5,55
6. Agonis alfa-2 sentral	Klonidine	8	14,81

Pada tabel 5 menunjukkan penggunaan Furosemide merupakan *drug of choice* bagi penderita hipertensi yang disertai gagal ginjal kronik yang mengalami edema karena dapat meningkatkan pengeluaran kalium (Dussol *et al.*,2012). Katzung (2002) memaparkan bahwa pemberian diuretik bertujuan untuk meningkatkan aliran urine sehingga dapat mengatasi kelebihan garam dan air yang diakibatkan karena berkurangnya kemampuan fungsi ginjal. Retensi cairan yang tidak segera diatasi mengakibatkan volume aliran darah meningkat sehingga memicu resiko hipertensi dan edema. Namun, pada penggunaan antihipertensi golongan tiazid pada pasien hipertensi yang memiliki gagal ginjal harus berhati-hati karena dapat memperburuk fungsi ginjal akibat adanya penurunan

kecepatan filtrasi glomerulus (Ganiswara *et al.*, 2005). Berdasarkan hasil penelitian terdapat 1 pasien (1,85%) yang menggunakan hidroklorotiazid yang merupakan golongan tiazid.

Pada tabel 5 terdapat penggunaan clonidine pada 8 pasien (14,81%). Clonidine digunakan untuk terapi hipertensi yang tidak memberi respon secara adekuat dengan dua atau lebih macam terapi antihipertensi (Dipiro, 2005). Selain itu, pada penggunaan β -blocker kardioselektif seperti bisoprolol pada pasien hipertensi dengan adanya gagal ginjal kronik dapat digunakan untuk mengontrol tekanan darah tetapi dapat juga untuk mengurangi terjadinya resiko jantung koroner (Munar dan Singh, 2007). Pada penelitian ini terdapat 3 pasien (5,55%) yang menggunakan terapi antihipertensi bisoprolol.

b. Terapi Non-Antihipertensi

Pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik akan mendapatkan terapi pengobatan yang semakin banyak seperti penggunaan non-antihipertensi. Hal tersebut disebabkan karena adanya keluhan yang ditimbulkan dari adanya penyakit yang dialami pasien.

Berdasarkan tabel 6 menunjukkan penggunaan non-antihipertensi pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik yang paling banyak digunakan adalah penggunaan asam folat yaitu 25 pasien (46,29%) dan CaCO_3 sebanyak 16 pasien (29,63%) serta

Ondansetron sebanyak 15 pasien (27,78%). Hasil karakteristik pasien berdasarkan penggunaan non-antihipertensi dilihat pada tabel 6.

Tabel 6.Pola Penggunaan Non-Antihipertensi

Non-Antihipertensi	Jumlah Pasien	(%)
Asam folat/anemolat	25	46,30
CaCO ₃	16	29,63
Ondansetron	15	27,78
Pantoprazole	3	5,55
Kodein	2	3,70
Neurodex	10	18,51
Metil Prednisolone	3	5,55
Amoxan	5	9,25
Mefinal	4	7,40
Aspilet	7	12,96
Lansoprazole	4	7,40
Ceftriaxone	2	3,70
Tramadol	2	3,70
Simvastatin	2	3,70
Antalgin	3	5,55
Curcuma	2	3,70
Lenal Ace	3	5,55
Vitamin K	2	3,70
Paracetamol	7	12,96
Joint Ace	2	3,70
Cefotaxime	9	16,66
Prerenal	1	1,85
Vitamin B Complex	1	1,85
Allopurinol	4	7,40
Azitromicin	1	1,85
Alprazolam	1	1,85
Omeprazole	1	1,85
Valisanbe/ Diazepam	2	3,70
Ranitidine	3	5,55
Cefadroxil	1	1,85
Fenofibrat	1	1,85
Loratadine	1	1,85

Pada tabel 6 menunjukkan terapi CaCO_3 pada pasien yang memiliki kondisi gagal ginjal dapat digunakan sebagai buffer dalam mengatasi kondisi asidosis metabolik yang terjadi pada hampir seluruh pasien gagal ginjal. Hal tersebut disebabkan karena adanya kesulitan dalam proses eliminasi buangan asam hasil dari metabolisme tubuh (Sjamsiah, 2005). Selain itu, CaCO_3 juga digunakan untuk mengatasi kondisi hiperfosfatemia pasien. Hiperfosfatemia pada pasien gagal ginjal terjadi akibat adanya pelepasan fosfat dari dalam sel karena kondisi asidosis dan uremia yang sering terjadi. CaCO_3 bekerja dengan mengikat fosfat pada saluran pencernaan sehingga menyebabkan penurunan absorpsi fosfat (Sweetman, 2007).

Terapi dengan Asam Folat dan Anemolat digunakan untuk mengatasi kondisi anemia yang muncul pada pasien kondisi uremia, defisiensi asam folat, defisiensi besi, defisiensi vitamin B12, dan akibat fibrosis sumsum tulang belakang. Asam folat digunakan sebagai antianemia karena umumnya pasien yang menderita gagal ginjal mengalami anemia sebagai efek dari kerusakan ginjal yang dialami (Suhardjono *et al.*, 2001).

Mual muntah merupakan keluhan yang umum pada pasien gagal ginjal. Pada kondisi gagal ginjal seseorang akan mengalami kondisi uremia yang dapat menyebabkan kadar urea didalam darah meningkat sehingga menyebabkan terjadinya mual dan muntah.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Polzin tahun 2013 menunjukkan penggunaan antiemetic pada pasien gagal ginjal kronik yang paling sering digunakan adalah antagonis reseptor 5-HT3 seperti ondansetron HCl. Hasil studi pada sampel yang mengalami uremia telah menunjukkan penggunaan ondansetron dua kali lebih efektif dalam mengurangi mualdan muntah pada pasien yang memiliki uremia.

B. Identifikasi *Drug Related Problems*

Sebanyak 54 sampel yang memenuhi kriteria inklusi terdapat 24 sampel (44,44%) yang mengalami DRPs dan 30 sampel (55,56%) yang tidak mengalami DRPs. Hasil sampel yang mengalami DRPs dapat dilihat pada tabel 7 berikut.

Tabel 7. Sampel yang mengalami DRPs.

No	Jumlah DRPs	Jumlah Pasien	(%)
1	1 DRPs	13	54,17
2	2 DRPs	8	33,33
3	3 DRPs	3	12,5
Total		24	100

Berdasarkan tabel 7 menunjukkan bahwa pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik yang mengalami 1 kasus DRPs lebih tinggi bila dibandingkan dengan lebih dari 1 kasus DRPs. Berdasarkan hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa dari data laboratorium dan kondisi pasien yang mengalami 1 kasus DRPs cenderung lebih stabil dan tidak terdapat banyak data laboratorium yang menunjukkan hasil yang tinggi. Apabila dari

data laboratorium menunjukkan banyak hasil yang tinggi akan memicu terjadinya berbagai macam kasus DRPs. Selain itu, pemberian terapi pengobatan juga mempertimbangkan dari hasil data laboratorium dan kondisi pasien. Oleh karena itu, semakin banyak data laboratorium yang menunjukkan hasil yang tinggi dengan diikuti kondisi pasien yang tidak stabil akan menyebabkan penambahan terapi pengobatan yang cukup banyak dan memicu terjadinya berbagai kasus DRPs.

Pada penelitian ini telah dilakukan identifikasi DRP meliputi 6 kategori yaitu butuh obat (*drug needed*), ada obat tanpa indikasi (*unnecessary drug therapy*), salah obat (*wrong drug*), dosis terlalu kecil (*low dose*), dosis terlalu besar (*high dose*), dan interaksi obat (*drug interaction*). Hasil DRPs didapatkan dapat dilihat pada tabel 8 berikut.

Tabel 8. Identifikasi Kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) pada Pasien Hipertensi dengan Gagal Ginjal Kronik di Instalasi Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Januari 2014-Mei 2016.

No.	Kategori DRP	Jumlah Kejadian	(%)
1	Butuh Obat	16	38,10
2	Salah Obat	9	21,43
3	Ada Obat Tanpa Indikasi	1	2,38
4	Dosis terlalu rendah	0	0
5	Dosis terlalu tinggi	11	26,19
6	Interaksi Obat	5	11,90
Total		42	100

Berdasarkan tabel 8 diatas menunjukkan pasien hipertensi dengan gagal ginjal selama periode Januari 2014 hingga Mei 2016 terdapat 42 kejadian DRPs . Metode pengambilan data secara retrospektif rekam medic

pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik. Oleh karena itu, identifikasi DRPs hanya dapat dilakukan 6 kategori. Pada kategori *Adverse Drug Reaction* (ADR) dan ketidakpatuhan obat tidak dapat dilakukan penelitian secara retrospektif dikarenakan dua kategori tersebut mengikuti perkembangan kesehatan pasien.

Kategori DRPs yang paling banyak terjadi dalam penelitian ini adalah kategori butuh obat 16 kejadian (38,10%). Pada kejadian DRPs terbanyak kedua adalah dosis terlalu tinggi yaitu 11 kejadian (26,19%). Kejadian DRPs kategori ada obat tanpa indikasi yaitu 1 kejadian (2,38%). Kejadian DRPs kategori salah obat yaitu 9 kejadian (21,43%). Kejadian DRPs kategori interaksi obat yaitu 5 kejadian (11,90%). Selain itu, tidak terjadi untuk kejadian DRPs kategori dosis terlalu kecil. Oleh karena itu, pada satu kasus DRPs terdapat lebih dari satu kejadian DRPs yang potensial terjadi.

1. Kejadian DRPs Butuh Obat

Kejadian butuh obat yang ditemukan dalam penelitian ini terdapat 16 kejadian (38,10%). Penyebab kejadian tersebut disebabkan pasien tidak mendapatkan terapi pengobatan terhadap problem medik yang dialaminya. Kejadian DRPs kategori butuh obat dapat dilihat pada tabel 9 berikut.

Tabel 9. Kejadian DRPs Kategori Butuh Obat

No.	Penyebab DRPs	No. Kasus	Jumlah Kejadian
1.	Kondisi membutuhkan terapi pengobatan	1,11,20,24,34,35,36,37,39,42,46,49	16

Pada tabel 9 menunjukkan pasien dengan nomor 1,35, 36, dan 37 membutuhkan terapi pengobatan antibiotik. Hal tersebut dapat dilihat dari hasil laboratorium di rekam medik pasien bahwa adanya peningkatan nilai Leukosit dan Neutrofil yang tinggi. Pada pasien nomor 1,35,36 dan 37 memiliki nilai Leukosit dan neutrofil secara urut sebagai berikut 11,5 $10^3/\mu\text{l}$ dan 82%; 12,1 $10^3/\mu\text{l}$ dan 76 %; 13,9 $10^3/\mu\text{l}$ dan 71 %; 12,9 $10^3/\mu\text{l}$ dan 78 %. Menurut Suwandono *et al.* (2011) memaparkan nilai leukosit yang tinggi merupakan suatu pertanda bahwa tubuh mengalami perubahan yang menunjukkan adanya suatu indikasi penyakit. Namun nilai leukosit yang tinggi bukan untuk menunjukkan adanya indikasi penyakit yang spesifik. Neutrofil merupakan jenis dari leukosit. Peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan adanya indikasi infeksi bacterial (Atmaja *et al.*, 2016). Infeksi bakteri merupakan salah satu penyebab kematian pada pasien gagal ginjal kronik. Pada kejadian infeksi yang disebabkan karena bakteri dapat diberi terapi antibiotic (Kato *et al.*, 2008).

Pada pasien GGK pemberian antibiotik harus mempunyai efek yang tidak memperberat kerusakan ginjal (Thatte,1996). Pada penderita gagal ginjal ekskresi obat aktif maupun metabolitnya akan berkurang, sehingga kadar dalam darahnya meningkat dan menimbulkan respon yang berlebihan atau terjadi efek toksik. Dengan demikian pemberian antibiotik pada pasien gagal ginjal tanpa adanya penyesuaian dosis akan meningkatkan insiden dan intensitas nefrotoksik dan ototoksiknya

(Antibiotic Expert Group, 2014). Berdasarkan tabel 9 tidak didapatkan penggunaan antibiotik pada pasien GGK yang bersifat nefrotoksik atau memperburuk fungsi ginjal.

Menurut Chasani (2008), beberapa golongan antibiotik yang memiliki resiko menyebabkan nefrotoksik pada penderita gagal ginjal antara lain:

a. Golongan Aminoglikosida

Penggunaan antibiotika golongan ini sangat luas pada infeksi terutama infeksi oleh bakteri gram negatif. Mekanisme golongan ini dapat menyebabkan nefrotoksik karena aminoglikosida berikatan dengan lisosom membentuk myeloid body dan fosfolipidosis. Kemudian membran lisosom pecah dan melepaskan asam hidrolase dan mengakibatkan kematian sel.

b. Golongan Sulfonamide

Hampir semua obat golongan sulfonamid diekskresikan melalui ginjal sehingga meningkatkan resiko nefrotoksik.

c. Vancomisin

Antibiotik ini dihasilkan oleh *streptomises orientalis* yang tidak dapat diserap oleh saluran cerna. Mekanisme nefrotoksiknya dapat terjadi di dua tempat yaitu pada glomerulus dan pada tubulus ginjal. Pada glomerulus terjadi dilatasi Bowman's space dan hipertrofi glomerulus, sedangkan pada tubulus terjadi dilatasi tubulus

renalis, nekrosis atau degenerasi epitel tubulus dan adanya silinder hialin dalam tubulus.

Indikasi tanpa adanya terapi lainnya terdapat pada pasien nomor 20 dan 24 yang menunjukkan pasien mengalami demam tinggi $>38^{\circ}\text{C}$. Pada pasien nomor 20 dan 24, berdasarkan data laboratorium di data rekam medic pasien memiliki suhu tubuh mencapai $38,6^{\circ}\text{C}$ dan $38,3^{\circ}\text{C}$. Pada problem medic tersebut pasien tidak mendapatkan terapi pengobatan seperti paracetamol untuk menurunkan panas. Demam dapat terjadi karena adanya reaksi fisiologis terhadap perubahan di hipotalamus. Suhu tubuh normal berkisar antara $36,5-37,5^{\circ}\text{C}$. Derajat suhu yang dapat dikatakan demam adalah temperature $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$. Penatalaksanaan demam bertujuan untuk menurunkan suhu tubuh yang terlalu tinggi (Kaneshiro & Zieve, 2010). Menurut Graneto (2010) memaparkan pada penatalaksanaan demam dapat digunakan parasetamol (asetaminofen) dan ibuprofen. Parasetamol cepat bereaksi dalam menurunkan panas sedangkan ibuprofen memiliki efek kerja yang lama.

Temuan indikasi tanpa diterapi lainnya terdapat pada pasien nomor 11, 34, 39 dan 49 yang menunjukkan adanya peningkatan kadar asam urat. Kadar asam urat dapat diketahui melalui hasil pemeriksaan darah dan urin. Pada pasien nomor 11, 34, 39, 49 memiliki kadar asam urat secara urut sebagai berikut 12,6 mg/dl, 12,8 mg/dl, 12,2 mg/dl, 16,3 mg/dl. Nilai rujukan kadar darah asam urat normal pada laki-laki yaitu 3,6 – 8,2 mg/dl sedangkan pada perempuan yaitu 2,3 – 6,1 mg/dl (E. Speicher dan Jack

Smith W. 1994). Asam urat diekskresi oleh tubuh melalui ginjal. Apabila terjadi gangguan pada ginjal maka akan menyebabkan proses ekskresi asam urat menjadi menurun sehingga konsentrasi asam urat dalam serum akan meningkat (Wilson and Price, 2005). Peningkatan kadar asam urat dalam serum disebut juga dengan hiperurisemia (Suwitra, 2009).

Tujuan utama dari terapi hiperurisemia adalah untuk menurunkan kadar asam urat sehingga tidak memperburuk kondisi kerusakan ginjal pada pasien GJK dan kadar asam urat berada pada kisaran yang normal atau < 6.0 mg/dL (Wilson and Price, 2005). Terapi farmakologis yang sesuai untuk pasien gagal ginjal dengan menggunakan golongan inhibitor xantin oksidase. Allopurinol merupakan satu-satunya golongan inhibitor xantin oksidase yang dapat digunakan (Katzung, 2001). Menurut Hawkins *et al.* (2008) memaparkan di Amerika Serikat menyetujui hanya allopurinol yang digunakan untuk menghambat sintesis asam urat. Hal tersebut dikarena allopurinol efektif untuk hiperurisemia baik pada *undersecretion* maupun *overproduction* asam urat, dan banyak diresepkan pada penggunaan jangka panjang.

Temuan indikasi tanpa diterapi terdapat pada pasien dengan nomor 42 dan 46 yang menunjukkan adanya peningkatan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl. Pada pasien nomor 42 memiliki kadar kolesterol mencapai 217 mg/dl dan pasien nomor 46 memiliki kadar kolesterol mencapai 209 mg/dl serta tingginya kadar trigliserida mencapai 267 mg/dl. Kadar kolesterol yang tinggi memicu terjadinya gangguan pada

kardiovaskuler. Peningkatan kasus kardiovaskuler memiliki hubungan yang erat dengan peningkatan kolesterol. Salah satu penyebab adanya gangguan pada kardiovaskuler yaitu peningkatan kadar profil lipid. Pengukuran lipid serum yang paling relevan adalah kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL (Prodjosudjadi, 2006).

Kadar kolesterol dan trigliserida plasma yang tinggi berperan menimbulkan aterosklerosis. Buruknya sirkulasi ke sebagian besar organ menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan serta merangsang reaksi peradangan pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi penumpukan lemak pada lumen pembuluh darah. Konsekuensi adanya aterosklerosis ini adalah penyempitan lumen pembuluh darah dan penurunan kecepatan aliran darah yang menyebabkan berkurangnya suplai darah ke ginjal. Hal ini dapat menimbulkan gangguan proses filtrasi di glomerulus dan penurunan fungsi ginjal. Penurunan fungsi ginjal dapat diketahui dari penurunan GFR dan akan diikuti dengan kenaikan kadar ureum dan kreatinin darah (Wulandari, 2012).

Gagal ginjal kronik dengan GFR <60 mL/menit/1,73 m² berisiko sangat tinggi terhadap insidensi kardiovaskular. Berdasarkan hasil studi menunjukkan penggunaan statin atau kombinasi antara statin dengan ezetimibe dapat menurunkan kejadian penyakit kardiovaskuler secara bermakna dan tidak mengakibatkan perburukan fungsi ginjal. Oleh karena itu, pada pasien hipertensi yang memiliki gagal ginjal direkomendasikan untuk terapi pemberian statin atau statin dengan

ezetimibe. Statin adalah obat penurun lipid paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL. Selain berfungsi untuk menurunkan kolesterol LDL, statin juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan trigliserida (PERKI, 2013).

2. Kejadian DRPs Salah Obat

Kejadian salah obat yang ditemukan dalam penelitian ini sebanyak 9 kejadian (21,43%). Penyebab dari kejadian tersebut adalah keadaan dimana pasien dengan indikasi medis yang jelas tetapi mendapatkan obat yang salah. Kejadian DRPs kategori butuh obat dapat dilihat pada tabel 10 berikut.

Tabel 10.Kategori DRPs Salah Obat

No.	Penyebab DRPs	No. Kasus	Jumlah Kejadian
1.	Salah Obat	3,11,12,15, 21, 25,34,39,45	9

Pada tabel 10 menunjukkan kejadian terdapat indikasi namun mendapatkan obat yang salah terjadi pada pasien nomor 3 dan 25. Hasil dari rekam medik pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik menunjukkan bahwa pasien mendapatkan terapi pengobatan Tramadol. Pasien nomor 3 memiliki GFR 16,1 ml/min/1,73m² yang menunjukkan gagal ginjal stadium IV sedangkan pasien nomor 25 memiliki GFR 13,2 ml/min/1,73m² yang menunjukkan gagal ginjal stadium V. Pada pasien gagal ginjal kronik stadium IV dan V sebaiknya penggunaan tramadol dihindari karena dapat meningkatkan serum kreatinin pasien yang

memiliki $GFR < 30 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$. Tramadol dapat digunakan sebagai analgesic atau pereda nyeri. Penggunaan Acetaminophen sebagai analgesic lebih aman digunakan pada pasien yang memiliki gagal ginjal (*American Family Physician*, 2007).

Pasien nomor 45 menunjukkan dari hasil rekam medik mendapatkan terapi pengobatan fenofibrat. Menurut Weiner *et al.* (2004) menunjukkan penggunaan terapi golongan *Bile Acid Sequestrant* (BAS) yaitu fenofibrat bukan menjadi pilihan utama pada pasien gagal ginjal namun dapat digunakan sebagai lini kedua. Berdasarkan penelitian menunjukkan penggunaan fenofibrat pada stage I hingga III perlu dilakukan penyesuaian dosis, namun pada stage IV dan V sebaiknya dihindari karena dapat menyebabkan peningkatan serum kreatinin. Pada pasien nomor 45 memiliki $GFR 6,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ yang masuk dalam kategori gagal ginjal stadium V. Oleh karena itu, penggunaan fenofibrat pada pasien nomor 45 sebaiknya dihindari. Selain itu berdasarkan PERKI (2013) juga menyebutkan penggunaan BAS pada gagal ginjal kronik sebaiknya dihindari. Penggunaan fenofibrat dapat meningkatkan serum kreatinin pasien yang memiliki gagal ginjal (KDIGO, 2012).

Pada penggunaan obat yang tidak sesuai dengan indikasi lainnya terdapat pada pasien nomor 11,12,15 dan 21. Data dari rekam medic pasien yang mengalami hipertensi dengan gagal ginjal kronik menunjukkan adanya penggunaan terapi aspirin. Penggunaan Aspirin sebaiknya tidak direkomendasikan pada pasien hipertensi dengan gagal

ginjal kronik stage V. Pada pasien nomor 11,12,15,dan 25 menunjukkan gagal ginjal stadium V dengan GFR secara urut 5,2 ml/min/1,73m², 8,7 ml/min/1,73m², 6 ml/min/1,73m², 8,3 ml/min/1,73m². Hal tersebut dapat disebabkan karena aspirin dapat mengurangi efektivitas dari terapi antihipertensi. Hal tersebut dapat terjadi karena adanya penurunan eksresi dari potassium yang dapat menyebabkan terjadinya hiperkalemia dan penurunan eksresi dari sodium/ natrium yang dapat memperburuk kondisi edema, meningkatkan tekanan darah dan gagal jantung. Jadi penggunaan aspirin pada kondisi gagal ginjal <10 ml/menit/1,73m² sebaiknya dihindari. Namun pada GFR >10ml/menit/1,73m² bisa diberikan tapi dalam dosis rendah(*American Family Physician*, 2007).

Selain itu, penggunaan obat yang tidak sesuai dengan indikasi terdapat pada pasien dengan nomor 34 dan 39. Pada nomor 39 menunjukkan tekanan darah selama 15 hari dirawat inap selalu mengalami peningkatan tekanan darah mencapai lebih dari 200/130 mmHg. Selain itu, pasien nomor 34 menjalani rawat inap selama 9 hari mengalami peningkatan tekanan darah mencapai 205/103mmHg. Hasil dari rekam medic menunjukkan pasien mengalami tekanan darah yang tidak terkontrol. Hal tersebut dapat dilihat dari lama inap pasien mengalami kenaikan tekanan darah selama pasien menjalani rawat inap. Pasien yang memiliki hipertensi dengan gagal ginjal sebaiknya harus diatasi untuk mencegah memburuknya fungsi ginjal (*Marriot and Smith*, 2003).

Berdasarkan data dari rekam medik pasien menunjukkan tekanan darah yang tidak terkontrol selama dirumah sakit. Pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik sulit untuk mengontrol tekanan darah $\leq 140/90$ mmHg. Hal tersebut terjadi karena ginjal memiliki kemampuan autoregulasi renal, dimana ginjal dapat mempertahankan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus yang relatif konstan pada tekanan arteri sekitar 80-160 mmHg. Apabila terjadi kerusakan pada ginjal maka akan meningkatkan produksi renin karena aliran darah ke ginjal yang berkurang dan pada akhirnya akan terjadi retensi air dan garam serta peningkatan tekanan darah (Yusuf, 2008).

Tujuan dari pengobatan hipertensi pada penyakit GGK adalah untuk menurunkan tekanan darah dan untuk menurunkan resiko terjadinya *Cardio Vascular Disease* pada pasien hipertensi dan memperlambat progresi penyakit ginjal pada pasien dengan atau tanpa hipertensi (NKF, 2004). Pemilihan obat pada penatalaksanaan hipertensi tergantung padatingkat tekanan darah dan keberadaan penyakit penyulit. Penggunaan antihipertensi harus disesuaikan dengan kondisi pasien. Pemilihan obat awal pada pasien harus mempertimbangkan banyak faktor antara lain: umur, riwayat perjalanan penyakit, faktor risiko, kerusakan target organ, diabetes, indikasi dan kontraindikasi. Indikasi spesifik dan target dalam strategi pemilihan obat antihipertensi tergantung dari profil faktor risiko, penyakit penyerta seperti diabetes,

penyakit ginjal, dan pembesaran atau disfungsi ventrikel kiri (Sutter, 2006).

Berdasarkan JNC VIII menunjukkan penatalaksanaan hipertensi dengan gagal ginjal kronik dengan mengubah pola hidup dan mengontrol tekanan darah <140/90 mmHg. Terapi utama pada problem medik ini dengan menggunakan ACEI atau ARB dalam bentuk monoterapi ataupun kombinasi dengan golongan antihipertensi yang berbeda penggunaan. Apabila tekanan darah sudah dapat terkontrol maka lanjutkan terapi dan tetap dimonitoring. Namun apabila tekanan darah masih belum terkontrol dapat dengan melakukan strategi titrasi seperti meningkatkan dosis pada terapi antihipertensi yang pertama sebelum menambahkan terapi lini kedua, atau dengan menambahkan terapi antihipertensi lini kedua sebelum meningkatkan dosis pada lini pertama dan bisa juga dengan mengkombinasi antara lini pertama dengan lini kedua seperti CCB atau Thiazide. Namun apabila tekanan darah masih belum terkontrol dapat dengan penambahan terapi antihipertensi seperti beta-blocker, aldosteron antagonis dan lain-lain. Apabila masih belum terkontrol dapat dengan penambahan dosis maksimal pada terapi antihipertensi.

Berdasarkan SPM RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta menjelaskan penggunaan antihipertensi dengan adanya komplikasi gagal ginjal kronik dengan menggunakan ACEI atau ARB sebagai lini pertama dan bisa ditambahkan dengan penggunaan diuretic. Namun pada

prakteknya penggunaan antihipertensi yang paling sering digunakan adalah golongan diuretic diikuti dengan penggunaan golongan CCB. Furosemide merupakan golongan antihipertensi diuretic kuat yang paling sering digunakan di rumah sakit ini. Hal tersebut dikarenakan penggunaan diuretic dapat memperbaiki kondisi edema pada pasien gagal ginjal. Selain itu, untuk CCB yang paling sering digunakan adalah amlodipine karena penggunaan terapi antihipertensi golongan CCB dimetabolisme hati, sehingga pada pasien yang memiliki gangguan pada fungsi ginjal tidak menimbulkan perburukan pada ginjal. Selain itu, penggunaan amlodipine sering digunakan pada pasien yang memiliki tekanan darah yang sangat tinggi dan sulit untuk dikontrol. Berikut merupakan macam terapi antihipertensi yang biasa digunakan pada pasien gagal ginjal :

a. Golongan Diuretik

Salah satu contoh obat yang termasuk dalam golongan diuretik adalah furosemid. Furosemid merupakan golongan diuretic kuat yang biasanya digunakan pada penderita hipertensi dengan gangguan fungsi ginjal pada kadar serum kreatinin lebih dari 2,3 mg/dl (Lim, 2009). Selain diuretik kuat juga terdapat diuretik tiazid seperti hidroklorotiazid yang dapat mengurangi tekanan darah yang tinggi. Terapi antihipertensi Furosemid lebih efektif daripada tiazid, bekerja dengan cepat, dan memiliki lama kerja yang lebih pendek

daripada tiazid kerja pendek, dan diekskresi lebih cepat (Sukandar, 2006).

Diuretik merupakan obat pertama yang diberikan dan efektif dalam waktu 3-4 hari. Obat golongan ini dapat membantu ginjal mengeliminasi garam dan air, sehingga jumlah cairan di dalam tubuh berkurang dan tekanan darah turun (Karyadi, 2002). Pada penggunaan diuretik tiazid hanya dapat diberikan pada kadar kreatinin di bawah 1,8 mg/dL. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik dapat dilakukan pemantauan kadar kalium setiap 1-2 minggu pada awal terapi (Cunningham, 2005).

b. Golongan *ACE-Inhibitor*

Obat golongan ACE-I yang sering digunakan adalah kaptopril. *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) harus dihindari pada pasien dengan arteri stenosis ginjal karena dapat memperburuk kondisi ginjal. Hiperkalemia dapat terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal atau diabetes (Barranger dkk., 2006). Obat ini harus diberikan dengan hati-hati karena bisa menurunkan aliran darah ginjal dan memicu gagal ginjal akut, khususnya bila ada stenosis arteri renalis (Suwitra, 2006).

c. Golongan β -*blocker*

Golongan β - *blocker* merupakan salah satu obat yang sering digunakan untuk mengatasi hipertensi. Golongan Beta blocker salah satunya adalah bisoprolol. Penggunaan bisoprolol perlu

dilakukan penyesuaian dosis. Penyesuaian dosis dilakukan berdasarkan nilai LFG pada pasien dengan gangguan ginjal kronik (Sukandar, 2006). Menurut KDIGO (2012) memaparkan penggunaan bisoprolol perlu dilakukan penyesuaian dosis dengan menurunkan dosis bisoprolol hingga 50% dari dosis lazimnya untuk pasien yang memiliki GFR <30ml/menit/1,73m².

d. Golongan *Calcium Channel Blockers* (CCB)

Golongan *Calcium Channel Blockers* yang sering digunakan diantaranya adalah nifedipin dan amlodipin. Mekanisme CCB dengan menurunkan influx ion kalsium ke dalam sel miokard, sel-sel otot polos dan jantung sehingga efek ini akan menurunkan kontraktilitas jantung. Semua golongan CCB tidak diekskresi melalui ginjal sehingga tidak memerlukan penyesuaian dosis (Gormer, 2007)

e. Golongan Angiotensin Receptor Blocker (ARB)

Golongan obat antihipertensi *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) memiliki banyak kemiripan dengan ACEI, tetapi ARB tidak mendegradasi kinin sehingga tidak menimbulkan batuk. Penggunaan ARB pada kondisi gagal ginjal yang memiliki stenosis arteri ginjal bilateral di kontraindikasikan tidak boleh menggunakan terapi antihipertensi golongan ini (Gormer, 2007).

f. Golongan Agonis alfa-2 Sentral

Klonidin dapat menurunkan tekanan darah terutama dengan merangsang reseptor alfa-2 adrenergik di otak. Penggunaan

agonis alfa-2 sentral secara kronis menyebabkan retensi natrium dan air, terutama pada penggunaan metildopa. Klonidin dosis rendah dapat digunakan untuk mengobati hipertensi tanpa penambahan diuretic (Depkes RI, 2006). Penghentian penggunaan agonis alfa-2 sentral secara tiba-tiba dapat menyebabkan *rebound hypertension*. Efek ini diduga disebabkan oleh meningkatnya pelepasan norepinefrin (Oparil dkk., 2003).

Menurut KDIGO (2012) menjelaskan penggunaan antihipertensi seperti ACEI, ARB, Aldosteron Antagonis sebaiknya dihindari pada pasien yang memiliki stenosis arteri karena dapat memperburuk kondisi ginjal, Pada pasien yang memiliki GFR <45ml/menit dapat dilakukan terapi dengan dosis yang rendah. Selain itu, lakukan monitoring GFR dan kadar potassium selama satu minggu.

Saat terapi antihipertensi telah diberikan pada pasien maka harus dilakukan pemantauan dan di *follow up* serta dilakukan penyesuaian dosis sesuai kondisi pasien secara terus menerus sampai tercapai tekanan darah yang diinginkan. Kunjungan lebih diperlukan pada pasien dengan hipertensi derajat dua atau dengan penyakit penyerta. Kadar kalium dan kreatinin plasma harus dimonitor paling tidak 1-2 kali dalam 1 tahun. Setelah tekanan darah dicapai dan stabil maka follow up biasanya dapat dilakukan dengan interval 3 hingga 6 bulan sekali, tetapi adanya penyakit penyerta seperti gagal jantung, diabetes akan mempengaruhi frekuensi

kunjungan berkaitan dengan pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk memonitor perkembangan penyakit (Yogiantoro, 2006).

3. Kejadian DRPs Ada Obat Tanpa Indikasi

Kejadian obat tanpa indikasi yang ditemukan dalam penelitian ini yaitu 1 kejadian (2,38%). Penyebab dari kejadian tersebut adalah keadaan dimana pasien diberi pengobatan tanpa indikasi/problem medik yang jelas. Kejadian DRPs kategori ada obat tanpa indikasi dapat dilihat pada tabel 11 berikut.

Tabel 11. Kategori DRPs Ada Obat Tanpa Indikasi

No.	Penyebab DRPs	No. Kasus	Jumlah Kejadian
1.	Kondisi Ada Obat Tanpa Indikasi	1	1

Pada kasus ini yang terdapat pada tabel 11, terdapat pada pasien nomor 1. Pada pasien nomor 1 dari hasil rekam medik mendapatkan terapi pengobatan codein. Namun, kondisi tersebut tidak sesuai dengan keluhan atau problem medik yang tertulis didalam rekam medik. Penggunaan codein pada pasien gagal ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis berdasarkan tingkat GFR pasien. Pada kasus ini, pasien tidak terdapat indikasi yang menunjukkan pasien harus menggunakan codein. Hal tersebut, pada pasien yang memiliki gagal ginjal akan memperburuk kondisi ginjal. Penggunaan codein pada pasien yang memiliki gangguan ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis. Pada pasien gagal ginjal dengan

GFR <10 ml/menit sebaiknya dosis yang digunakan hanya 50% dari dosis lazimnya (Arronof, 2004).

4. Kejadian DRPs Dosis terlalu rendah

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa tidak terdapat pasien yang mengalami DRPs kategori dosis terlalu kecil pada pasien Hipertensi dengan Gagal Ginjal Kronik di Instalasi Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

5. Kejadian DRPs Dosis terlalu tinggi

Kejadian DRPs kategori dosis terlalu besar yang ditemukan dalam penelitian ini sebanyak yaitu 11 kejadian (26,19%). Penyebab dari kejadian tersebut adalah keadaan dimana pasien telah mendapatkan obat yang sesuai dengan indikasi namun dengan dosis yang terlalu besar dari dosis terapinya. Kejadian DRPs kategori dosis terlalu besar dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12.Kategori DRPs Dosis Terlalu Tinggi

No.	Penyebab DRPs	No. Kasus	Jumlah Kejadian
1.	Dosis terlalu tinggi	8,12,19,22,34,35,37,42,44,49	11

Pada tabel 12 menunjukkan kejadian dosis yang terlalu tinggi terdapat pada pasien nomor 8. Hasil yang tercantum dalam rekam medic menunjukkan penggunaan codein dengan dosis yang tinggi yaitu 3x20 mg dengan GFR 12,1 ml/min/1,73m² pada gagal ginjal stadium V. Penggunaan codein dengan dosis yang tinggi akan memperburuk kondisi

ginjal. Oleh karena itu, perlu dilakukan penyesuaian dosis pada penggunaan codein. Kondisi ginjal stadium V mendapatkan terapi codein hanya 50% dari dosis lazimnya yaitu 20 mg satu kali sehari.

Pada pasien nomor 12 yang terdapat dalam rekam medik pasien menunjukkan gagal ginjal stadium V dengan GFR 8,7 ml/min/1,73m² dan mendapatkan terapi pengobatan aspirin dengan dosis yang tinggi yaitu 3x80 mg. Pada pasien gagal ginjal kronik perlu dilakukan penyesuaian dosis terhadap penggunaan aspirin. Selain itu, kondisi gagal ginjal kronik dengan GFR <10 ml/menit tidak direkomendasikan untuk mendapatkan terapi aspirin. Hal tersebut dapat memperburuk kondisi ginjal dan peningkatan edema pasien (*American Family Physician*, 2007).

Pasien dengan nomor 19 dan 49 menunjukkan penggunaan captopril dengan dosis 50mg dua kali sehari dengan GFR pada pasien nomor 19 adalah 13,5 ml/min/1,73m² dan GFR pasien nomor 49 adalah 4,1 ml/min/1,73m². Berdasarkan guideline *American Family Physician* tahun 2007 menunjukkan penggunaan Captopril pada pasien gagal ginjal kronik stage V hanya mendapatkan dosis 50% dari dosis lazimnya yaitu 25 mg. Menurut Isselbacher *et al.* (2000) memaparkan pada pasien dengan stenosis arteri renalis bilateral harus diwaspadai karena dapat memperburuk fungsi ginjal. Selain itu, pasien nomor 34 menunjukkan dari hasil rekam medic pasien penggunaan terapi clonidine dosis tinggi yaitu 2x0,5 mg dengan GFR 8,5 ml/min/1,73m² masuk dalam kategori gagal ginjal stadium V. Pada kondisi gagal ginjal kronik dengan GFR <10

ml/menit perlu dilakukan penyesuaian dosis. Dosis yang tinggi pada penggunaan clonidine dapat memperburuk kondisi ginjal karena Clonidine dieliminasi melalui ginjal (Aronoff, 1999).

Pada pasien nomor 22 dan 44 menunjukkan dari hasil rekam medic pasien terdapat terapi allopurinol dengan dosis yang tinggi yaitu 2x300 mg. Pasien dengan nomor 22 memiliki GFR 6,2 ml/min/1,73m² kategori gagal ginjal stadium V dan pasien nomor 44 memiliki GFR 7,8ml/min/1,73m² dengan kategori gagal ginjal stadium V. Pasien yang memiliki problem medic terkait gagal ginjal akan memerlukan penyesuain dosis terhadap beberapa macam obat saah satunya adalah allopurinol. Pasien gagal ginjal dengan GFR <10ml/menit/1,73m² memerlukan penyesuain dosis hingga 25% dari dosis lazimnya. Pada rekam medic pasien mendapatkan terapi Allopurinol dengan dosis lazim 3x300 mg. Hal tersebut tidak sesuai dengan kondisi pasien yang sudah mengalami gangguan terhadap ginjal. Oleh karena itu, dapat memperburuk kondisi ginjal(*American Family Physician*, 2007).

Pasien nomor 37, 42 dan 44 menunjukkan penggunaan ranitidine dengan dosis yang tinggi yaitu 2x150 mg. Pada pasien nomor 37, 42 dan 44 secara urut memiliki GFR 10,2 ml/min/1,73m², 5 ml/min/1,73m² , 7,8 ml/min/1,73m² yang menunjukkan gagal ginjal stadium V. Penggunaan ranitidine perlu dilakukan penyesuaian dosis hingga 25% dari dosis lazimnya untuk kondisi gagal ginjal kronik stadium V. Menurut *American Family Physician* tahun 2007 menunjukkan penggunaan kondisi

ginjal dengan stage IV dan V sehingga perlu dilakukan penyesuaian dosis yang tepat agar tidak memperburuk kondisi ginjal. Selain itu, pada pasien nomor 34 dan 35 menunjukkan dari hasil rekam medic mendapatkan terapi valisambe atau diazepam dengan dosis 80 mg. Dosis lazim dari diazepam adalah 2 sampai 10 mg dengan pemakaian 2 hingga 4 kali sehari. Oleh karena itu, penggunaan diazepam dengan dosis yang tinggi dikhawatirkan akan memicu terjadinya efek yang tidak diinginkan.

Obat-obat yang dieksresikan melalui ginjal akan terakumulasi dengan adanya gangguan fungsi ginjal yang dapat menimbulkan efek toksik yang potensial dan bisa menurunkan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang akhirnya dapat memperburuk kondisi ginjal dan akan mengalami perpanjangan waktu paruh eliminasi serta perubahan volume distribusi (Dipiro *et al.*, 2008). Ketika fungsi ginjal berkurang, dosis obat yang bergantung pada ekskresi ginjal harus disesuaikan dan obat nefrotoksik harus dihindari (Geertset *al.*, 2012).

Salah satu indikator penting untuk tercapainya terapi yang diperlukan dalam pengobatan terutama bagi pasien dengan gangguan fisiologi yang berat seperti halnya GGK adalah ketepatan dalam pemberian dosis. Strategi untuk menyesuaikan dosis pada pasien gagal ginjal dapat membantu dalam terapi obat individu dan membantu meningkatkan keamanan obat (Munar dan Singh, 2007). Dosis obat perlu diukur berdasarkan fungsi ginjal. Semakin buruk fungsi ginjal, akan semakin rendah pula dosis yang dibutuhkan, untuk itu pemeriksaan

fungsi ginjal sangat penting. Pemeriksaan yang biasa digunakan sebagai acuan adalah pemeriksaan LFG atau klirens kreatinin (Ashley dan Currie, 2009).

Pengobatan yang salah merupakan bagian terbesar dari masalah pada pasien rawat inap dan dapat menyebabkan peningkatan angka kematian dan kesakitan. Strategi untuk menyesuaikan dosis pada pasien gagal ginjal dapat membantu dalam terapi obat individu dan membantu meningkatkan keamanan obat. Metode yang direkomendasikan dalam mengatur penyesuaian dosis adalah dengan mengurangi dosis, memperpanjang interval dosis atau kombinasi keduanya (Munar dan Singh, 2007). Pengetahuan penyesuaian dosis obat untuk pasien dengan insufisiensi ginjal sangat penting untuk mencegah dan mengurangi akumulasi obat tersebut dalam tubuh (Sukandar, 2006).

6. Kejadian DRPs Interaksi Obat

Kejadian DRPs kategori interaksi obat yang ditemukan dalam penelitian ini sebanyak 5 kejadian (11,90%). Penyebab dari kejadian tersebut disebabkan karena pada kondisi pasien hipertensi dengan adanya komplikasi gagal ginjal akan semakin banyak membutuhkan terapi pengobatan. Oleh karena itu, penggunaan terapi yang semakin banyak akan meningkatkan adanya resiko interaksi antara obat yang satu dengan yang lainnya. Kejadian DRPs kategori interaksi obat dapat dilihat pada tabel 13.

Tabel 13.Kategori DRPs Interaksi Obat

No.	Penyebab DRPs	No. Kasus	Jumlah Kejadian
1.	Interaksi Obat	2,3,12,29,44	5

Pada tabel 13 menunjukkan adanya interaksi antarobat pada penggunaan terapi yang tercantum dalam rekam medic. Interaksi antarobat berdasarkan *clinical significance*. *Clinical significance* atau level signifikansi adalah derajat yang menunjukkan interaksi antarobat sehingga mengubah kondisi pasien. *Clinical significance* dikelompokkan berdasarkan keparahan dan dokumentasi interaksi yang terjadi.

Level signifikansi interaksi 1 dan 2 menunjukkan bahwa interaksi antarobat kemungkinan dapat terjadi. Level signifikansi interaksi 3, 4 dan 5 menunjukkan belum pasti terjadi dan belum diperlukan antisipasi untuk efek yang terjadi (Tatro, 2001). Oleh karena itu, pada penelitian ini hanya mencakup pada interaksi obat dengan level signifikansi 1 dan 2.

Berdasarkan literatur *Drug Interaction Facts* tahun 2010 menunjukkan adanya interaksi obat yang memiliki level signifikansi 1 adalah interaksi yang menghasilkan efek yang potensial yang dapat menyebabkan kematian pada penggunaan terapi pengobatan atau dapat menimbulkan kerusakan yang permanen dan sudah ada data yang mendukung kejadian interaksi. Pada interaksi obat dengan level signifikansi 2 adalah interaksi yang efeknya dapat memperburuk kondisi klinis pasien sehingga mungkin dapat diperlukan terapi tambahan atau

masa rawat inap yang semakin lama . Obat yang dapat menempati level signifikansi 1 dan 2 dapat dilihat pada tabel 14.

Tabel 14. Interaksi Obat berdasarkan Level Signifikansi

Obat A	Obat B	Jml. Kejadian	Lv.Sig	Efek
Valsartan	Spironolaktone	1	1	Hiperkalemia
Allopurinol	Amoxicilin	1	2	Hipersensitifitas meningkat
Metil Prednisolone	Aspilet	1	2	Perdarahan GI
Diltiazem	Amlodipine	1	2	Takicardia; edema
Amlodipine	Simvastatin	1	2	Kerusakan hati

Pada tabel 14 menunjukkan pasien nomor 29 mengalami interaksi obat antara Spironolactone dengan Valsartan dengan level signifikansi 1. Pemberian ARB dan diuretic hemat kalium dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi serum kalium dan beresiko tinggi pada pasien dengan penyakit tertentu seperti penyakit ginjal. Interaksi ini terjadi secara farmakodinamik dan onset dari efek ini adalah *delayed* dengan derajat keparahan *mayor* (Tattro, 2010).

Stockley (2008) memaparkan penggunaan Valsartan dengan Spironolactone secara bersama-sama menyebabkan terjadinya hiperkalemia yang berat dan perburukan fungsi ginjal. Umumnya kalium dieksresikan oleh ginjal apabila terjadi gagal ginjal akan menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang dapat berakibat pada hiperkalemia. Pada penggunaan Spironolactone dengan Valsartan sama-sama memiliki efek hemat kalium sehingga dapat menyebabkan terjadinya hiperkalemia. Oleh karena itu, ARB akan mengurangi kadar aldosteron yang

menghasilkan retensi kalium. Penggunaan Valsartan dengan spironolactone secara bersamaan harus dilakukan monitoring terhadap kadar serum kalium. Penggunaan valsartan dan spironolactone pada pasien dengan GFR <30 ml/menit sebaiknya dihindari atau diperlukan penyesuaian dosis.

Pada penatalaksanaan pasien hipertensi dengan adanya gangguan ginjal kronik yang menggunakan terapi antihipertensi spironolactone dengan valsartan harus di monitoring secara ketat. Selain itu, pemeriksaan kadar kalium serum dan fungsi ginjal harus diperiksa sebelum memulai terapi dan teratur setelah itu, dan suplemen kalium serta penggunaan pengganti garam kalium yang mengandung harus dihindari kecuali benar-benar diperlukan dan manfaat lebih besar daripada potensi resiko. Pasien harus diberikan konseling pada tingkat yang tepat dari kalium dan asupan cairan, dan disarankan untuk mencari bantuan medis jika mereka mengalami tanda-tanda dan gejala hiperkalemia seperti mual, muntah, kelemahan, kelesuan, kesemutan dari ekstremitas, kelumpuhan, kebingungan, denyut nadi lemah, dan lambat atau tidak teratur detak jantung. Jika spironolactone diresepkan dengan ARB, beberapa peneliti menyarankan dosis yang tidak melebihi 25 mg/hari pada pasien berisiko tinggi (Stockley, 2008).

Kejadian interaksi obat pada pasien nomor 44 menunjukkan penggunaan allopurinol dengan amoxicillin secara bersamaan yang tercantum dalam rekam medic pasien. Penggunaan allopurinol dengan

amoxicillin menunjukkan level signifikansi 2 pada problem medic terapi allopurinol dengan amoxicillin. Pemberian allopurinol dan amoxicillin dapat menyebabkan peningkatan hipersensitifitas. Mekanisme terjadinya interaksi masih belum dapat diketahui. Namun, sebaiknya harus lebih hati-hati pada pasien yang memiliki alergi hipersensitivitas dan penggunaan allopurinol dapat digunakan dengan dosis yang rendah atau menggunakan terapi pengobatan yang lain. Interaksi ini terjadi secara farmakodinamik dan onset dari efek ini adalah *delayed* dengan derajat keparahan *moderate* dan dokumentasi yang *suspected* (Tattro, 2010).

Penggunaan Allopurinol dengan antibiotic golongan penisilin memicu terjadinya hipersensitivitas pada kulit yang lebih besar. Berdasarkan sebuah penelitian pada pasien yang menggunakan allopurinol dan amoxicillin secara bersamaan ditemukan pasien yang mengalami ruam kulit lebih besar daripada pasien yang tidak mengambil allopurinol. Selain itu, berdasarkan studi lain menemukan bahwa pasien yang mengkonsumsi allopurinol dan amoxicillin mengalami ruam pada kulit bila dibandingkan dengan penggunaan penisilin secara monoterapi (Jick dan Porter, 1981).

Selanjutnya, pada kejadian interaksi obat terdapat pada pasien nomor 2 menunjukkan penggunaan metil prednisolone dengan aspilet dengan level signifikansi 2. Penggunaan kortikosteroid dapat menurunkan kadar serum salisilat dan menurunkan efektifitas dari NSAID. Penghentian kortikosteroid secara tiba-tiba menyebabkan

peningkatan kadar serum salisilat. Mekanisme terjadinya interaksi dengan kortikosteroid merangsang metabolisme pada salisilat, sehingga kadar salisilat dalam bentuk aktif menjadi sedikit yang menyebabkan kadar salisilat menurun. Selain itu, interaksi tersebut dapat terjadi dengan meningkatkan ekskresi salisilat. Manajemen terapi dengan menyesuaikan dosis NSAID. Interaksi ini terjadi secara farmakodinamik dan onset dari efek ini adalah *delayed* dengan derajat keparahan *moderate* dan dokumentasi yang *probable* (Tattro, 2010).

Selain itu, sebuah studi *case control* menunjukkan pasien yang menggunakan kortikosteroid dengan NSAID memiliki 15 kali lipat risiko lebih besar mengalami perdarahan lambung daripada pasien yang tidak mengkonsumsi obat tersebut. Studi lain juga melakukan penelitian pada pasien berusia 60 atau lebih yang dirawat di rumah sakit dengan perdarahan tukak lambung memiliki resiko tiga kali lipat lebih besar untuk menggunakan kortikosteroid saja, tetapi ketika kortikosteroid yang digunakan dengan NSAID risikonya sebesar sepuluh kali lipat lebih besar (Emmanuel *et al.*, 1972). Penggunaan Kortikosteroid dan NSAID pada pasien lanjut usia perlu dipertimbangkan karena beresiko terjadinya perdarahan yang lebih besar. Pada usia lanjut akan mengalami penurunan fungsi organ sehingga akan memperburuk kondisi seseorang (Weil *et al.*, 2000).

Kejadian interaksi obat pada pasien nomor 3 menunjukkan adanya interaksi obat antara diltiazem dengan amlodipine. Berdasarkan *drug*

interaction facts menunjukkan interaksi obat dengan level signifikansi 2. Penggunaan diltiazem secara bersama dengan amlodipine dapat meningkatkan kadar amlodipine. Penggunaan diltiazem dengan amlodipine dapat menyebabkan irama jantung tidak beraturan, retensi cairan yang memicu terjadinya pembengkakan dan gagal jantung. Pemberian dengan CYP450 3A4 inhibitor yang merupakan suatu terapi diltiazem yang dapat meningkatkan konsentrasi plasma amlodipine merupakan suatu substrat dari isoenzim tersebut. Penggunaan terapi ini perlu dilakukan penyesuaian dosis atau pemantauan lebih sering oleh dokter untuk menggunakan kedua obat ini agar aman. Penyesuaian dosis perlu dilakukan untuk terapi amlodipine dengan pengurangan dosis (Sasaki M, 2001).

Kejadian interaksi obat lainnya terdapat pada pasien nomor 12 menunjukkan adanya interaksi antara penggunaan simvastatin dengan amlodipine secara bersamaan. Menurut Tattro (2010) memaparkan penggunaan amlodipine dengan simvastatine merupakan interaksi obat dengan level signifikansi 2. Penggunaan amlodipine dengan simvastatin secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan kadar statin. Amlodipine dan Simvastatine mengalami metabolisme di hati oleh CYP3A4 sehingga pengombinasian kedua obat akan menyebabkan penurunan simvastatin untuk dimetabolisme yang berakibat pada peningkatan kadar statin dalam tubuh sehingga beresiko mengalami toksisitas. Namun penggunaan amlodipine dan simvastatine tidak perlu

dihindari, tetapi dengan melakukan penyesuaian dosis yang serendah mungkin untuk kedua obat (Stockley, 2008).

Simvastatin merupakan suatu reduktase inhibitor HMG-CoA yang dimetabolisme oleh sitokrom CPYP450 (CYP) 3A4. Selain itu, amlodipine juga dimetabolisme oleh CYP3A4. Berdasarkan penelitian pada delapan orang yang memiliki riwayat hipertensi dengan hiperkolesterol yang dilakukan selama empat minggu menunjukkan adanya peningkatan kadar puncak dalam darah tanpa mempengaruhi efek penurunan kolesterol dari simvastatin (Watanabe, 2005). Interaksi ini terjadi secara farmakodinamik dan onset dari efek ini adalah *delayed* dengan derajat keparahan *mayor* (Tattro, 2010).

C. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu keterbatasan pada metode pengambilan data secara retrospektif serta identifikasi DRPs yang dilakukan hanya berdasarkan data rekam medik pasien sehingga tidak dapat melakukan pemantauan langsung konfirmasi langsung kepada pasien, dokter, maupun perawat. Selain itu, karena hanya bersumber dari data rekam medic pasien, penelitian ini juga tidak dapat mengidentifikasi DRPs kategori reaksi obat yang tidak diinginkan (ADR) dan ketidakpatuhan pasien.