

**IDENTIFIKASI *DRUG RELATED PROBLEMS* (DRPs) POTENSIAL PADA PASIEN GAGAL GIBJAL KRONIK (GGK) DI INSTALASI RAWAT INAP RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING PERIODE JANUARI-DESEMBER 2016**

**Izza Aulia Rizqika Nasution<sup>1</sup>, Rima Erviana M.Sc., Apt<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

<sup>2</sup>Dosen Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

[izza.aulia04@gmail.com](mailto:izza.aulia04@gmail.com)

**INTISARI**

Berdasarkan data dari *American National Health and Nutrition Examination survey* menunjukkan bahwa pada periode 1999-2004 prevalensi Gagal Ginjal Kronik (GGK) stadium 1 sampai 4 meningkat secara signifikan bila dibandingkan dengan periode survei 1988 sampai 1994. Faktor yang mempengaruhi tingginya kejadian GGK ini diantaranya usia lanjut, hipertensi dan diabetes mellitus. Banyaknya penyakit penyerta dan manajemen terapi yang kompleks menyebabkan angka kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) yang berpotensi tinggi pada pasien khususnya gagal ginjal kronik. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian DRPs pada terapi pasien rawat inap Gagal Ginjal Kronik (GGK) di RS PKU Muhammadiyah Gamping periode Januari-Desember 2016.

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain observasional deskriptif non eksperimental. Pengambilan data pasien GGK di RS PKU Muhammadiyah Gamping dilakukan secara retrospektif dari 45 catatan rekam medik pasien gagal ginjal kronik periode Januari-Desember 2016. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan studi literatur yaitu KDIGO 2012, *Drug Interaction Facts 7th edition 2010*, dan *Drug Information Handbook*.

Hasil identifikasi DRPs pada penatalaksanaan pasien GGK di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Gamping periode Januari-Desember 2016 menunjukkan bahwa terdapat 22 pasien (48,88%) yang mengalami DRPs dari total 45 pasien. Terdapat 30 kejadian DRPs yang terdiri dari 18 kejadian (60%) indikasi yang tidak diterapi, 2 kejadian (6,6%) pemilihan obat tidak tepat, 0 kejadian (0%) penggunaan obat tanpa indikasi, 0 kejadian (0%) dosis kurang, 0 kejadian (0%) dosis lebih, dan 10 kejadian (33,33%) interaksi obat.

***Kata Kunci: gagal ginjal kronik, Drug Related Problems (DRPs), Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gamping.***

## ABSTRACT

According to the *American National Health and Nutrition Examination Survey* between the period of 1999 to 2004 the prevalence of stage 1 to 4 Chronic Renal Failure (CRF) increased significantly when compared with the period of the 1988 to 1994 survey. There are some factors that influence the high incidence of CRF include age, hypertension and diabetes mellitus. The large number of comorbidities and complicated therapeutic management led to a high incidence of *Drug Related Problems* (DRPs) in patients, especially patients with CRF. Therefore, this study aims to determine the incidence of DRPs in the therapy of inpatients of Chronic Renal Failure (CRF) at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital from January to December 2016.

This research is an observational non experimental descriptive design study. The data of CRF patients at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital was conducted retrospectively from 45 medical records of chronic renal failure patients from January to December 2016. The collected data was analysed by using literature analysis such as KDIGO 2012, *Drug Interaction Facts 7th edition 2010*, and *Drug Information Handbook*.

The results of identification of DRPs in the management of CRF patients at the inpatient installation of PKU Muhammadiyah Gamping Hospital from January to December 2016 showed that there were 22 patients (48.88%) who experienced DRPs from a total of 45 patients. There were 30 events of DRPs consisting of 18 incidents (60%) of drug needed, 2 incidents (6.6%) of wrong drug, 0 events (0%) of unnecessary drug therapy, 0 incidence (0%) low dose , 0 events (0%) high dose, and 10 events (33.33%) of drug interactions.

**Keywords:** *chronic renal failure, Drug Related Problems (DRPs), PKU Muhammadiyah Gamping Hospital.*

## PENDAHULUAN

Gagal Ginjal Kronik (GGK) di definisikan sebagai kerusakan ginjal yang ditandai dengan abnormalitas ekskresi albumin dan penurunan fungsi ginjal, diketahui dengan melihat penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) yang persisten selama lebih dari tiga bulan (Thomas et al., 2008).

Prevalensi GGK di dunia seiring dengan berjalannya waktu semakin menjadi perhatian. Data dari American National Health and Nutrition Examination survey menunjukkan bahwa pada periode 1999-2004, prevalensi GGK stadium 1 sampai 4 meningkat secara signifikan bila di bandingkan dengan periode survei 1988 sampai 1994. Faktor yang mempengaruhi tingginya kejadian GGK ini di antaranya usia lanjut, hipertensi dan diabetes mellitus (Hill et al., 2016).

Mengutip data 7th Report of Indonesian Renal Registry, urutan penyebab gagal ginjal pasien yang mendapatkan hemodialisis berdasarkan data tahun 2014, karena hipertensi (37%), penyakit diabetes mellitus atau nefropati diabetika (27%), kelainan bawaan atau glomerulopati primer (10%), gangguan penyumbatan saluran kemih atau nefropati obstruksi (7%), karena asam Urat (1%), penyakit lupus (1%) dan penyebab lain (18%) (PERNEFRI, 2014).

Banyaknya penyakit penyerta dan manajemen terapi yang kompleks menyebabkan angka kejadian Drug Related Problems (DRPs) yang berpotensi tinggi pada pasien khususnya gagal ginjal kronik.

Menurut Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), Drug related problems merupakan kejadian atau keadaan terkait terapi penggunaan obat secara aktual maupun potensial yang dapat mengganggu outcome terapi yang diinginkan. Dari penelitian yang dilakukan di sebuah rumah sakit di Tuzla, Bosnia dan Hercegovina, persentase prevalensi polifarmasi adalah 74% dari total 226 pasien rawat inap. Sub kelompok tertinggi adalah laki-laki dan pasien rawat inap usia 46-50 tahun. Prevalensi indeks morbiditas kumulatif adalah 65% dengan kejadian DRPs umumnya pada obat-obat antibiotik, antidepresan, analgesik, obat penenang, antihipertensi, Flixotide, ranitidine, dan lain-lain (Trumic et al., 2012).

Oleh karena itu, Peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengidentifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) meliputi kategori indikasi yang tidak diterapi, pemilihan obat tidak tepat, penggunaan obat tanpa indikasi, dosis kurang, dosis lebih, dan interaksi obat pada pasien GGK di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah

Gamping periode Januari-Desember 2016.

## **METODE PENELITIAN**

### **Desain Penelitian**

Penelitian ini menggunakan penelitian observasional deksriptif non eksperimental secara *cross-sectional*. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif, yaitu dengan mencatat data-data yang diperlukan untuk penelitian dari rekam medik pasien dengan diagnosa utama Gagal Ginjal Kronik (GGK) yang menjalani rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Gamping periode Januari-Desember 2016.

### **SUBJEK PENELITIAN**

Subjek pada penelitian ini adalah pasien rawat inap yang di diagnosa Gagal Ginjal Kronik (GGK) di RS PKU Muhammadiyah Gamping dari bulan Januari-Desember 2016 yaitu sejumlah 45 pasien. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *total sampling*.

### **INSTRUMEN PENELITIAN**

Untuk mendukung penelitian ini, digunakan instrumen pendukung yaitu:

#### **1. Alat Penelitian**

Alat yang di gunakan pada penelitian ini adalah lembar pengumpulan data, Pharmacotherapy Handbook edisi 9 tahun 2015 (T.Dipiro et al., 2015), Drug Information Handbook edisi 18 tahun 2009-2010, Drug Interaction Facts,

KDIGO 2012, serta buku, jurnal, dan pustaka lain yang berhubungan dengan Gagal Ginjal Kronik (GGK), Drug Related Problems (DRPs).

#### **2. Bahan Penelitian**

Bahan penelitian diperoleh dari catatan rekam medik pasien dengan diagnosis Gagal Ginjal Kronik (GGK) periode Januari-Desember 2016 termasuk lembar identitas pasien, catatan pemberian obat, serta hasil pemeriksaan laboratorium.

## **ANALISA DATA**

Analisis data yang dilakukan yaitu:

1. Prevalensi DRPs potensial yang terjadi pada pasien Gagal Ginjal Kronik (GGK) di RS PKU Muhammadiyah Gamping di hitung kejadian dari DRPs potensial tersebut yang mana nantinya akan di kelompokkan berdasarkan jenis DRPs.

2. Perhitungan untuk persentase dari masing-masing identifikasi DRPs dilakukan dengan cara menghitung jumlah dari kejadian pada setiap DRPs kemudian dibagi dengan jumlah keseluruhan kejadian DRPs yang selanjutnya dikalikan 100%.

$$\text{Persentase Kejadian DRPs} = \frac{\sum \text{masing - masing DRPs}}{\sum \text{keseluruhan kejadian DRPs}} \times 100\%$$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Pasien

1. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin.

Pada hasil penelitian diketahui bahwa prevalensi jumlah pasien laki-laki sebanyak 24 orang (53,33%) dan perempuan sebanyak 21 orang (46,67%). Hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya hipertensi, hiperglikemik, albuminuria, dislipidemia, body mass index, lifestyle, struktur ginjal dan hormon (Chang et al., 2016). Sebuah penelitian terkait sex-specific risk factors pada pasien GGK menunjukkan hasil bahwa pasien laki-laki rentan mengalami penurunan LFG karena faktor usia lanjut, proteinuria, tekanan darah yang tidak terkontrol, dan anemia (Chang et al., 2016). Selain itu insidensi penurunan LFG pada pria dengan penyakit penyerta albuminuria dan diabetes lebih tinggi jika dibandingkan dengan pada wanita yang mengalami albuminuria dan diabetes (Duru et al., 2008).

2. Karakteristik pasien berdasarkan usia

Pengelompokan usia pasien GGK pada penelitian ini sesuai dengan pengelompokan usia berdasarkan Depkes RI tahun 2009, menunjukkan rentang usia 36-45 tahun terdapat 9 pasien (20%), usia 46-55 tahun terdapat 20 pasien (44,44%), usia 56-65 tahun terdapat 5 pasien (11,11%) dan usia >65 tahun terdapat 11 pasien

(22,44%). Hal ini menunjukkan bahwa semakin bertambah usia, maka fungsi ginjal akan semakin memburuk. Hal ini dikarenakan seiring bertambahnya usia maka fungsi ginjal akan menurun, pasien usia lanjut memiliki faktor resiko yang besar terhadap perkembangan penyakit GGK (Prakash and O'Hare, 2009). Sebuah studi menunjukkan penurunan LFG yang tinggi terjadi pada pasien usia lanjut jika dibandingkan dengan pasien yang lebih muda (Prakash and O'Hare, 2009).

3. Distribusi Pasien Berdasarkan *Lenght of Stay*

*Lenght 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 6 hari dan lebih dari 6 hari. Pengelompokan ini berdasarkan jumlah lama waktu rawat inap semua sampel dibagi jumlah sampel  $262:45 = 5,8$  (6 hari). Lama rawat inap pasien gagal ginjal kronik di RS PKU Muhammadiyah Gamping dengan jumlah pasien yang dirawat inap lebih dari 6 hari terdapat 23 pasien (51,11%) dan pasien yang dirawat inap kurang dari 6 hari terdapat 22 pasien (48,89%).

Berdasarkan penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang

menjalani rawat inap lebih lama merupakan pasien gagal ginjal kronik dengan penyakit penyerta anemia atau edema. Hal tersebut sesuai dengan yang dipaparkan oleh Suwitra 2006 bahwa pasien menjalani rawat inap 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. Distribusi Penyakit Penyerta Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Karakteristik pasien berdasarkan penyakit penyerta dikelompokkan berdasarkan diagnosis dari masing-masing penyakit, hasil distribusi penyakit penyerta pada pasien GGK dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik pasien berdasarkan penyakit penyerta.

Penyakit Penyerta	N=45	(%)
Anemia	17	25
Hipertensi	13	19,11
Diabetes Mellitus	10	14,70
Edema Paru	4	5,88
CHF	4	5,88
Dispepsia	3	4,41
Encephalopathy	2	2,94
Hiperkalemia	2	2,94
Edema	2	2,94
Pusing	2	2,94
Lain-Lain	25	36,76

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat jumlah pasien dan persentase dari masing-masing penyakit penyerta pada pasien GGK di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Gamping periode Januari-Desember 2016. Penyakit penyerta lain-lain dialami oleh 25 pasien (36,76%), penyakit lain-lain ini diantaranya adalah pneumonia, HIV, COPD, diare, sepsis, dan melaena.

#### 5. Pola Penggunaan Obat

Karakteristik pasien berdasarkan pola penggunaan obat dikelompokkan berdasarkan golongan obat terapi menurut literatur MIMS, hasil distribusi pola penggunaan obat pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2.

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa golongan obat terapi yang paling sering digunakan adalah Sistem kardiovaskular dan hematopoetik berjumlah 44 pasien (19,7%), Sistem gastrointestinal dan hepatobilier berjumlah 29 pasien (13%) serta antiinfeksi dan vitamin-mineral yang masing-masing berjumlah 28 pasien (12,55%). Hal ini sesuai dengan yang dipaparkan oleh Fraser, penyakit hipertensi menjadi penyakit komorbid tertinggi dari pasien GGK diikuti oleh gejala nyeri dan anemia sehingga pola penggunaan obat yang paling sering digunakan adalah golongan terapi obat-obat yang dapat memberikan manajemen terapi yang baik dalam

mengatasi penyakit komorbid pasien GGK (Fraser et al., 2015).

**Tabel 2.** Persentase Distribusi Jumlah Pasien Berdasarkan Profil Penggunaan Obat

Golongan Obat Terapi	N=45	(%)
Sistem kardiovaskuler&he matopoetik	44	19,7
Sistem gastro intestinal&hepatobiliar	29	13
Antiinfeksi (sistemik)	28	12,55
Vitamin dan mineral	28	12,55
Alergi&sistem imun	26	11,65
Sistem saraf pusat	25	11,21
Sistem pernafasan	12	5,38
Sistem musculoskeletal	10	4,48
Sistem endokrin&metabolik	8	3,58
Hormon	7	3,13
Nutrisi	4	1,79
Anestesi lokal&umum	1	0,44
Saluran kemih&kelamin	1	0,44

## 6. Distribusi Stadium Gagal Ginjal

Karakteristik pasien berdasarkan stadium gagal ginjal dikelompokkan berdasarkan klasifikasi gagal ginjal menurut NKF dan KDOQI, hasil distribusi stadium gagal ginjal pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Persentase Distribusi Jumlah Pasien Berdasarkan Distribusi Stadium Gagal Ginjal

Stadium Gagal Ginjal	N=45	(%)
Stage III	1	2,22
Stage IV	4	8,88
Stage V	40	88,88

## Identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs)

Sebanyak 45 sampel yang memenuhi kriteria inklusi terdapat 22 sampel (48,88%) yang mengalami DRPs dan 23 sampel (51,11%) yang tidak mengalami DRPs. Hasil sampel yang mengalami DRPs dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4.** Identifikasi Jumlah *Drug Related Problems* (DRPs)

Jumlah DRPs	N=45	(%)
1 DRPs	20	90,90
2 DRPs	2	9,09
Total	22	100

Jumlah kejadian berdasarkan masing-masing kategori DRPs dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 5.** Identifikasi Kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) berdasarkan kategori.

Kategori DRP	N=45	(%)
Indikasi yang tidak diterapi	18	60
Pemilihan obat tidak tepat	2	6,6
Penggunaan obat tanpa indikasi	-	-
Dosis kurang	-	-
Dosis lebih	-	-
Interaksi Obat	10	33,33
Total	30	100

### 1. Indikasi yang tidak diterapi

Kejadian indikasi yang tidak diterapi yang ditemukan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 18 kejadian dari 14 pasien, hal ini dikarenakan pasien yang menunjukkan indikasi tertentu namun belum diberikan terapi dapat dilihat pada tabel 6.

**Tabel 6.** Kejadian DRPs Indikasi yang Tidak Diterapi

Indikasi yang Tidak Diterapi	No. Pasien	Jumlah Kejadian
Pasien dengan keluhan nyeri pada bagian tertentu namun belum diberikan terapi.	21, 37	2
Adanya indikasi penurunan Hb berdasarkan hasil laboratorium namun belum diberikan terapi	8, 9, 10, 18, 21, 24, 25, 35, 41	9
Adanya indikasi kadar Asam Urat diatas normal namun belum diberikan terapi	10, 30, 38, 42	4
Ada indikasi kadar trigliserida tinggi namun belum diterapi	10	1
Ada indikasi kadar Fe rendah tetapi belum diberikan terapi	33, 42	2

Pasien nomor 21 dan 37 menunjukkan indikasi keluhan nyeri pada bagian tertentu namun belum diberikan terapi yang mana hal ini dapat menurunkan kualitas hidup dari

pasien. Manajemen nyeri pada pasien gagal ginjal harus mempertimbangkan kemungkinan etiologi nyeri serta fungsi ginjal pasien dan status dialisis. Beberapa analgesik harus dihindari, sedangkan dosis lainnya harus disesuaikan. Untuk nyeri ringan, paracetamol dapat digunakan dengan aman tanpa penyesuaian dosis apapun. Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) umumnya harus dihindari pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir karena resiko uremia menyebabkan disfungsi trombosit dan meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal. NSAID harus selalu dihindari pada pasien yang menerima dialisis peritoneal. Dalam tipe dialisis ini, pembersihan zat terlarut yang cukup dan pemeliharaan keseimbangan volume bergantung pada sejumlah kecil fungsi residual ginjal, yang mungkin dapat terganggu karena penggunaan NSAID (O'Connor and Corcoran, 2012).

Untuk nyeri sedang hingga berat, tramadol dapat digunakan dengan monitoring tetapi membutuhkan penyesuaian dosis dan interval pemberian dosis yang lebih tinggi. Dosis maksimal tidak boleh melebihi 50-100 mg dua kali sehari. Kebanyakan pasien akan membutuhkan analgesik opioid untuk mencapai kontrol nyeri yang adekuat. Fentanyl dan metadon dianggap opioid paling aman untuk digunakan pada pasien dengan gagal ginjal, opioid lain dapat digunakan dengan



pemantauan ketat dan penyesuaian dosis (O'Connor and Corcoran, 2012)..

Pasien nomor 8, 9, 10, 18, 21, 24, 25, 35, 41 menunjukkan indikasi adanya penurunan hemoglobin tetapi belum diberikan terapi asam folat, vitamin B12 dan terapi penunjang anemia lainnya. Terapi anemia dimulai pada pasien gagal ginjal kronik saat kadar Hemoglobin < 13 g/dl pada pria dewasa dan <12 g/dl pada wanita dewasa (KDIGO, 2012). Pemberian erythropoietic-stimulating agent (ESA) pada pasien gagal ginjal kronik dimulai saat Hb diantara 9-10 g/dl (KDIGO, 2012). Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) juga telah digunakan secara luas untuk mengobati anemia pada pasien GGK dengan tujuan untuk mengurangi kejadian transfusi darah dan berpotensi melindungi terhadap komplikasi kardiovaskular. Studi pada pasien GGK dialisis dengan pengobatan ESA menunjukkan lebih sedikit pasien yang menerima kejadian transfusi darah dan meningkatnya kualitas hidup pasien (Wagner et al., 2015). Selain itu pemberian eritropoetin alfa dan Darbepoetin alfa secara subkutan juga menjadi pilihan terapi pada pasien anemia dengan gagal ginjal kronik (KDIGO, 2012).

Kejadian indikasi yang tidak diterapi juga terjadi pada pasien nomor 10, 30, 38, dan 42 yang menunjukkan kadar asam urat berturut-turut adalah 7,4; 15,4; 12,58

berada diatas nilai normal dari asam urat. Salah satu hasil metabolisme tubuh adalah asam urat yang akan diekskresikan melalui ginjal, proses ekskresi ini menjadi terganggu karena adanya penurunan fungsi ginjal pada pasien GGK, sehingga konsentrasi asam urat dalam serum akan meningkat (Price and Wilson, 2006). Peningkatan kadar asam urat dalam serum disebut juga dengan hiperurisemia (Suwitra, 2009).

Tujuan utama dari terapi hiperurisemia adalah untuk menekan kadar asam urat hingga nilai normal sehingga tidak memperburuk kondisi kerusakan ginjal pada pasien GGK (Price and Wilson, 2006). Golongan inhibitor xantin oksidase adalah pilihan utama terapi farmakologis untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Allopurinol merupakan satu-satunya golongan inhibitor xantin oksidase yang dapat digunakan pada pasien gagal ginjal kronik (Katzung, 2002). Sebuah penelitian prospektif terkait dengan efek Allopurinol pada 113 pasien dengan nilai LFG <60 ml/menit diberikan terapi Allopurinol 100mg pada 57 pasien dan 56 lainnya melanjutkan terapi tanpa pemberian allopurinol. Hasilnya kadar asam urat dan C-reactive protein levels menurun secara drastis pada pasien yang diberikan terapi allopurinol. Berdasarkan penelitian ini, terapi dengan allopurinol terbukti dapat memperlambat perkembangan penyakit ginjal secara independen dari segi usia, jenis kelamin, penyakit

diabetes, C-reactive protein levels , albuminuria, dan penggunaan penghambat sistem renin-angiotensin. Selain itu, allopurinol mengurangi risiko kardiovaskular dan rawat inap pasien (Goicoechea et al., 2010).

Berdasarkan hasil laboratorium, pasien nomor 10 menunjukkan kadar trigliserida yang tinggi yaitu 273 mg/dL yang mana ini berada diatas nilai normal trigliserida yaitu <150 mg/dL. Pasien dewasa yang baru didiagnosis dengan penyakit ginjal, harus selalu dilakukan evaluasi profil lipid (TC, LDL, HDL, dan trigliserida) karena potensi terjadinya hiperkolesterolemia berat dan hipertrigliseridemia. Terapi dislipidemia pada pasien GGK dimulai saat kadar trigliserida >11,3 mmol / L dan LDL > 4,9 mmol / L (Wanner C, 2013). Beberapa studi epidemiologi telah menunjukkan statin terbukti efektif dalam mengurangi kejadian kematian akibat kardiovaskular pada pasien GGK dengan dialisis, penggunaan statin dan ezetimibe pada pasien gagal ginjal menjadi pilihan utama meskipun harus selalu dilakukan monitoring dan pengawasan terkait penggunaan keduanya (Mikolasevic et al., 2017).

Pasien nomor 33 dan 42 menunjukkan kadar Fe yang rendah namun belum diberikan terapi. KDIGO merekomendasikan terapi zat besi baik secara intravena maupun

oral saat kadar ferritin pasien GGK  $\leq$  500  $\mu$ g/L. Pada pasien GGK tidak dengan dialisis pemberian rute zat besi dapat dilihat dari tingkat keparahan anemia pasien, efek samping, kepatuhan pasien dan biaya. Sedangkan pada pasien GGK dengan stadium akhir yang menerima dialisis rutin, pemberian zat besi oral tidak direkomendasikan (KDIGO, 2012). Rekomendasi untuk menggunakan rute intravena daripada oral pada pasien GGK stadium akhir didukung oleh sejumlah studi klinis pasien hemodialisis dan pasien dialisis peritoneal (meskipun jumlah studi pada pasien dialisis peritoneal sangat rendah), menunjukkan respon peningkatan hemoglobin yang lebih besar dengan pemberian terapi zat besi secara intravena dibandingkan dengan zat besi oral (Macdougall, 2017).

## 2. Pemilihan obat tidak tepat

Kejadian pemilihan obat tidak tepat yang ditemukan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 2 kejadian dari 2 pasien, hal ini dikarenakan pasien yang menerima obat tidak sesuai dengan keadaan atau kondisi pasien.

**Tabel 7.** Kejadian DRPs Pemilihan Obat Tidak Tepat

Penyebab DRPs	No. Pasien	Jumlah Kejadian
Pemilihan Obat tidak Tepat	7, 16	2

Pasien nomor 7 menerima terapi Hidroklortiazid sebagai antihipertensi sementara berdasarkan hasil laboratorium gula darah sewaktu pasien adalah 266 mg/dL. Penggunaan Hidroklortiazid pada pasien pre-diabetes dan diabetes sebaiknya dihindari karena Hidroklortiazid memiliki efek yang dapat meningkatkan kadar glikemik pada pasien. Sebuah studi terkait penggunaan Hidroklortiazid pada pasien dengan hipertensi dan diabetes menunjukkan adanya peningkatan kadar glikemik pasien setelah penggunaan selama 6 minggu dan 12 minggu (Cooper-DeHoff, 2008).

Pasien nomor 16 dengan penyakit penyerta hepatitis B akut menerima terapi Chlorpromazine yang mana penggunaannya di kontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati. Obat-obatan psikotropika dan antidepresan umumnya akan mengalami first-pass metabolisme di hati yang mana hal ini dapat memperburuk dari penyakit hati yang dialami pasien. Chlorpromazine sendiri adalah antipsikotik yang dapat menyebabkan toksisitas hati yang berat, oleh karena itu penggunaannya pada pasien dengan disfungsi hati harus dihindari (Telles-Correia et al., 2017).

### 3. Penggunaan obat tanpa indikasi

Pada penelitian ini tidak ditemukan penggunaan obat tanpa indikasi dalam analisis DRP.

Penggunaan obat tanpa indikasi adalah kejadian dimana pasien yang menerima terapi obat tidak ada indikasi seperti pasien dengan keadaan lebih baik diobati dengan non drug therapy, atau pasien dengan multiple drugs tetapi sebenarnya dapat digunakan single drug therapy (Fitriani, 2009).

### 4. Dosis kurang

Pada penelitian ini tidak ditemukan penggunaan obat dengan dosis kurang karena pemberian obat kepada pasien masih berada pada rentang terapi, namun pada pasien nomor 4 yang mendapatkan terapi Irbesartan 150 mg sekali sehari dosis harus dimaksimalkan hingga 300 mg sekali sehari, hal ini untuk mencapai tekanan darah yang direkomendasikan oleh KDIGO yaitu <140/90 mmHg.

Pada pasien nomor 12 dan 15 yang menerima terapi furosemid dosis juga harus dimaksimalkan hingga 40 mg secara intravena, hal ini karena menurut Drug Information Handbook pasien dengan edema paru harus menerima terapi furosemid 40 mg secara intravena sementara kedua pasien tersebut masih menerima terapi furosemid 20-30 mg secara intravena.

### 5. Dosis Lebih

Pada penelitian ini tidak ditemukan penggunaan obat dengan dosis lebih karena pemberian obat kepada pasien masih berada pada rentang terapi, namun menurut Drug

Information Handbook perlu adanya penyesuaian dosis Allopurinol pada pasien dengan gagal ginjal berdasarkan klirens kreatinin dari masing-masing individu (Lacy et al., 2010). Penyesuaian dosis allopurinol pada pasien GGK dapat dilihat pada tabel 8.

Pasien nomor 12, 21 dan 24 menerima terapi allopurinol 1 x 300 mg, Nilai ClCr pasien nomor 12 adalah 56 mL/menit sehingga perlu adanya penurunan dosis dari 300 mg ke 200 mg sehari sekali. Sedangkan pasien 21 memiliki nilai ClCr 59 mL/menit sehingga perlu penurunan dosis dari 300 mg ke 200 mg sehari sekali. Pasien nomor 24 memiliki nilai ClCr 30 mL/menit memerlukan penurunan dosis hingga 150 mg sehari sekali. Hal ini dilakukan karena ekskresi metabolit allopurinol berada di ginjal dan apabila tidak dilakukan penyesuaian dosis maka akan memperburuk fungsi ginjal pasien.

**Tabel 8.** Penyesuaian Dosis Allopurinol pada Pasien GGK

ClCr (mL/menit)	Dosis Pemeliharaan Allopurinol (mg)
140	400 sehari
120	350 sehari
100	300 sehari
80	250 sehari
60	200 sehari
40	150 sehari
20	100 sehari
10	100 setiap 2 hari
0	100 setiap 3 hari

## 6. Interaksi Obat

Kejadian Interaksi Obat yang ditemukan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 10 kejadian dari 7 pasien, hal ini dikarenakan adanya interaksi antar obat yang dapat berdampak pada ketidak-efektifan terapi yang diberikan kepada pasien. Kejadian DRPs interaksi Obat berdasarkan nomor pasien dapat dilihat pada tabel 9.

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. Sedangkan untuk level signifikansi 3 adalah interaksi yang efeknya ringan dan biasanya tidak mempengaruhi hasil terapi secara signifikan sehingga tidak diperlukan terapi tambahan, namun tetap harus di monitoring penggunaannya (Tatro, 2001). Obat yang dapat menempati level signifikansi dapat dilihat pada tabel 10.

**Tabel 9.** Kejadian DRPs Interaksi Obat

Penyebab DRPs	No. Pasien	Jumlah Kejadian
Interaksi Obat	9, 12, 26, 28, 29, 33, 36	10

**Tabel 10.** Interaksi Obat berdasarkan Level Signifikansi

Obat A	Obat B	No. Pasien	Level Signifikansi
NSAID	Furosemi d	9, 12, 28,	3
Diltiazem	Metilprednisolon	26	2
Azitromisin	Levofloxacin	29	1
Aspirin	Clopidogrel	33, 36	1
Aspirin	Heparin	33	1
Aspirin	Bisoprolol	33	2
Furosemi de	HCT	12	2

Berdasarkan tabel 10 terdapat 7 kejadian interaksi obat dengan level signifikansi 1 ada 3 kejadian, level signifikansi 2 ada 3 kejadian, dan level signifikansi 3 ada 1 kejadian. Untuk mekanisme interaksi dan bukti ilmiah dari masing-masing interaksi adalah sebagai berikut.

a. NSAID – Furosemid

Sebuah penelitian tentang interaksi obat-obat NSAID dan obat-obat loop diuretics menunjukkan bahwa NSAID dapat menurunkan efek antihipertensi dari obat-obat loop diuretics hal ini karena inhibisi prostaglandin yang berperan dalam mengatur hemodinamik ginjal. (Herchuelz et al., 1989). Oleh karena itu perlu adanya monitoring saat furosemide dan NSAID digunakan secara bersamaan.

b. Diltiazem – Metilprednisolon

Sebuah penelitian yang membandingkan efek immunosupresan dari kortikostreoid dan obat-obat calcium channel blocker serta penggunaan keduanya secara bersamaan menemukan bahwa diltiazem dan metilprednisolon berinteraksi secara antagonis, yang mana hal ini dapat meningkatkan efek dari metilprednisolon yaitu immunosupresan yang 1000 kali lebih poten yang akan berdampak pada menurunnya daya tahan tubuh pasien (Chow and Jusko, 2004).

c. Azithromycin – Levofloxacin

Sebuah penelitian di Amerika melakukan studi cohort terkait peningkatan resiko kematian akibat penggunaan azithromycin dan levofloxacin di lembaga departemen veteran Amerika tahun 1999-2012 yang mana hasilnya menunjukkan bahwa selama perawatan terapi hari pertama hingga kelima pasien yang

menggunakan azithromycin sebagai terapi memiliki resiko kematian yang tinggi dan aritmia, hal ini juga sama dengan pasien yang menerima terapi levofloxacin dan penggunaan keduanya secara bersamaan (Rao et al., 2014).

#### d. Aspirin – Clopidogrel

Resiko komplikasi perdarahan dan trombosis meningkat secara drastis pada pasien dengan gagal ginjal kronik karena gangguan hemostatik kompleks yang mana hal ini dikarenakan penyakit gagal ginjal yang berjalan secara progresif. Peningkatan resiko ini berdampak pada penggunaan dual antiplatelet (aspirin-clopidogrel) yang mengalami peningkatan resiko interaksi khususnya pada pasien gagal ginjal kronik. Faktor yang mempengaruhi interaksi dari obat-obat antiplatelet ini salah satunya karena perubahan laju pembersihan obat di ginjal dan uremia (Jain et al., 2013). Penggunaan aspirin secara tunggal sebenarnya direkomendasikan untuk menurunkan resiko kematian karena penyakit stroke dan kardiovaskular pada pasien gagal ginjal kronik, namun tidak ada data yang mendukung keuntungan dari penggunaan dual antiplatelet (aspirin-clopidogrel) pada pasien gagal ginjal kronik (Jain et al., 2013).

#### e. Aspirin – Heparin

HIT (heparin induced thrombocytopenia) adalah komplikasi yang dapat mengancam keselamatan

jiwa pasien terkait dengan pengobatan heparin, di mana antibodi untuk kompleks heparin-trombosit dapat menyebabkan aktivasi platelet dan agregasi. Karena antibodi dapat bereaksi silang, segala bentuk heparin termasuk LMWH (Low Molecular Weight Heparins) atau heparin flushes harus dihindari pada pasien dengan GGK. Namun, karena itu adalah keadaan prothrombotic, antikoagulan parenteral alternatif diindikasikan pada pasien dengan HIT yang mana pemilihan antikoagulan alternatif ini dipengaruhi oleh fungsi ginjal pasien. Pasien dengan HIT dianjurkan untuk menggunakan antikoagulan non-heparin, seperti lepirudin, argatrogan, danaparoid dan fondaparinux (Hughes et al., 2014).

Sebuah studi kasus melaporkan sepuluh pasien GGK mengalami efek samping serius terkait penggunaan heparin, tiga diantaranya menggunakan aspirin, satu pasien menggunakan clopidogrel, dan tiga lainnya menggunakan aspirin dan clopidogrel secara bersamaan. Hal ini memberikan perkiraan kejadian hemoragik mayor terkait penggunaan heparin dan aspirin pada pasien dengan penyakit ginjal kronis sekitar 7,8% (Farooq et al., 2004).

#### f. Aspirin – Bisoprolol

Sebuah penelitian terkait interaksi obat aspirin dan golongan beta bloker, menunjukkan bahwa aspirin dapat mengurangi efek

antihipertensi dari beta bloker secara farmakodinamik yaitu inhibisi enzim prostaglandin yang mengakibatkan penurunan ekskresi sodium oleh ginjal. Selain itu interaksi farmakokinetik keduanya dapat meningkatkan kadar kalium dalam darah yang mana dapat menyebabkan hiperkalemia saat kedua obat diadministrasikan secara bersamaan (Patel et al., 2014).

#### g. Furosemid– HCT

Penggunaan furosemide dan HCT secara bersama-sama menyebabkan terjadinya hipokalemia yang merupakan gangguan metabolik utama dari interaksi keduanya, yang mana hal ini dapat menyebabkan ginjal hipertrofi dan fibrosis tubulointerstitial. Administrasi bersamaan lebih dari satu diuretik menyebabkan kehilangan volume besar yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal dengan peningkatan tubular serapan natrium klorida (NaCl) dan penurunan output urin (UO). Vasokonstriksi berkepanjangan kemudian mengarah ke disfungsi tubular dan nekrosis. Selain itu efek dari diuretik dengan anti-hipertensi lainnya terutama vasodilator (calcium channel blockers) menghasilkan fluktuasi cepat dari tekanan darah yang menyebabkan azotemia pra-renal (Khan et al., 2016).

## SARAN

Peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian secara prospektif agar nantinya bisa mengamati pengobatan yang diberikan kepada pasien melalui wawancara dan konfirmasi secara langsung kepada pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bedouch, P., Allenet, B., Grass, A., Labarère, J., Brudieu, E., Bosson, J.-L., Calop, J., 2009. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J. Clin. Pharm. Ther.* 34, 187–195. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00990.x>
- Betônico, C.C.R., Titan, S.M.O., Correa-Giannella, M.L.C., Nery, M., Queiroz, M., 2016. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics* 71, 47–53. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(01\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(01)08)
- Chang, P.-Y., Chien, L.-N., Lin, Y.-F., Wu, M.-S., Chiu, W.-T., Chiou, H.-Y., 2016. Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)* 95.

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004203>

- Chow, F.-S., Jusko, W.J., 2004. Immunosuppressive Interactions among Calcium Channel Antagonists and Selected Corticosteroids and Macrolides Using Human whole Blood Lymphocytes. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 19, 413–421.
- Cipolle, R., Strand, L., Morley, P., 1998. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient Centered Approach to Medication Management*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York.
- Cooper-DeHoff, R.M., 2008. Thiazide Induced Dysglycemia – It’s Time To Take Notice. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 6, 1291–1294.  
<https://doi.org/10.1586/14779072.6.10.1291>
- Depkes RI, 2009. *Sistem Kesehatan Nasional*. Diperoleh tanggal 19 Juli 2018 dari <http://www.depkes.go.id>.
- Duru, O.K., Li, S., Jurkovitz, C., Bakris, G., Brown, W., Chen, S.-C., Collins, A., Klag, M., McCullough, P.A., McGill, J., Narva, A., Pergola, P., Singh, A., Norris, K., 2008. Race and Sex Differences in Hypertension Control in CKD: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 51, 192–198.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.09.023>
- Farooq, V., Hegarty, J., Chandrasekar, T., Lamerton, E.H., Mitra, S., Houghton, J.B., Kalra, P.A., Waldek, S., O’Donoghue, D.J., Wood, G.N., 2004. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 43, 531–537.
- Fitriani, R., 2009. *Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Kategori Kontraindikasi Dan Ketidaktepatan Dosis Obat Pada Pasien Hipertensi Di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2007*. Skripsi.
- Fraser, S.D.S., Roderick, P.J., May, C.R., McIntyre, N., McIntyre, C., Fluck, R.J., Shardlow, A., Taal, M.W., 2015. The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol.* 16.  
<https://doi.org/10.1186/s12882-015-0189-z>



- Goicoechea, M., de Vinuesa, S.G., Verdalles, U., Ruiz-Caro, C., Ampuero, J., Rincón, A., Arroyo, D., Luño, J., 2010. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* CJASN 5, 1388–1393. <https://doi.org/10.2215/CJN.01580210>
- Herchuelz, A., Derenne, F., Deger, F., Juvent, M., Van Ganse, E., Staroukine, M., Verniory, A., Boeynaems, J.M., Douchamps, J., 1989. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and loop diuretics: modulation by sodium balance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 248, 1175–1181.
- Hill, N.R., Fatoba, S.T., Oke, J.L., Hirst, J.A., O’Callaghan, C.A., Lasserson, D.S., Hobbs, F.D.R., 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Hughes, S., Szeki, I., Nash, M.J., Thachil, J., 2014. Anticoagulation in chronic kidney disease patients—the practical aspects. *Clin. Kidney J.* 7, 442–449. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu080>
- Jain, N., Hedayati, S.S., Sarode, R., Banerjee, S., Reilly, R.F., 2013. Antiplatelet Therapy in the Management of Cardiovascular Disease in Patients with CKD: What Is the Evidence? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 8, 665–674. <https://doi.org/10.2215/CJN.06790712>
- Jamal, I., Amin, F., Jamal, A., Saeed, A., 2015. Pharmacist’s Interventions In Reducing The Incidences Of Drug Related Problems In Any Practice Setting. *International Current Pharmaceutical Journal*, 349.
- Johnston, S., 2016. Symptom Management in Patients with Stage 5 CKD Opting for Conservative Management. *Healthcare* 4. <https://doi.org/10.3390/healthcare4040072>
- Katzung, B., 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Keenam. ed. Jakarta: Penerbit Salemba Medika.
- KDIGO, 2012. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical

- Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.*2012;2: 279–335.
- KDOQI, 2012. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD. 2012;60(5):850-886.
- Khan, Y.H., Sarriff, A., Adnan, A.S., Khan, A.H., Mallhi, T.H., 2016. Chronic Kidney Disease, Fluid Overload and Diuretics: A Complicated Triangle. *PLoS ONE 11*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159335>
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L., 2010. *Drug Infomation Handbook with International Trade Names Index*, 18th ed. Lexi-Comp Inc., United State of America.
- Levey, A.S., Corresh, J., Kausz, A., Levin, A., 2002. *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI), K/DOQI Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*.
- Macdougall, I.C., 2017. Intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease: recent evidence and future directions. *Clin. Kidney J.* 10, i16–i24. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx043>
- Mahmoud, M., 2008. *Drug Therapy Problems and Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease*. Metodologi Penelitian Kesehatan. Yogyakarta: PT. Rineka Cipta, Universiti Sains Malaysia. Notoatmodjo, S. (2002).
- Mayes, P., 2003. *Pengangkutan dan Penyimpanan Lipid* dalam: Murray et al, editor : Biokimia Harper., 25th ed. EGC. Hal 254, 260-262, Jakarta.
- Mikolasevic, I., Žutelija, M., Mavrinac, V., Orlic, L., 2017. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int. J. Nephrol. Renov. Dis.* 10, 35–45. <https://doi.org/10.2147/IJNR.D.S101808>
- Murtagh, F.E.M., Addington-Hall, J., Higginson, I.J., 2007. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 14, 82–99. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.001>

- O'Connor, N.R., Corcoran, A.M., 2012. End-Stage Renal Disease: Symptom Management and Advance Care Planning. *Am. Fam. Physician* 85, 705–710.
- Patel, P.S., Rana, D.A., Suthar, J.V., Malhotra, S.D., Patel, V.J., 2014. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J. Basic Clin. Pharm.* 5, 44–48. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.134983>
- PERNEFRI, 2014. *7th Report of Indonesian Renal Registry, Program Indonesian Renal Registry.*
- Prakash, S., O'Hare, A.M., 2009. Interaction of Aging and CKD. *Semin. Nephrol.* 29, 497–503. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.06.006>
- Price, S.A., Wilson, L.M.C., 2006. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, 6th ed. EGC, Jakarta.
- Purnomo, B.B., 2003. *Dasar-Dasar Urologi, Kedua.* ed. Sagung Seto, Jakarta.
- Rao, G.A., Mann, J.R., Shoaibi, A., Bennett, C.L., Nahhas, G., Sutton, S.S., Jacob, S., Strayer, S.M., 2014. Azithromycin and Levofloxacin Use and Increased Risk of Cardiac Arrhythmia and Death. *Ann. Fam. Med.* 12, 121–127. <https://doi.org/10.1370/afm.1601>
- Ruths, S., Viktil, K., Blix, H., 2007. Classification of drug-related problems. *The Journal of the Norwegian Medical Association*, 127, 3.
- Salerno, F.R., Parraga, G., McIntyre, C.W., 2017. Why Is Your Patient Still Short of Breath? Understanding the Complex Pathophysiology of Dyspnea in Chronic Kidney Disease. *Semin. Dial.* 30, 50–57. <https://doi.org/10.1111/sdi.12548>
- Seto, S., Nita, Y., Triana, L., 2004. *Manajemen Farmasi.* Airlangga University Press, Surabaya.
- Sharaf El Din, U.A.A., Salem, M.M., Abdulazim, D.O., 2016. Stop chronic kidney disease progression: Time is approaching. *World J. Nephrol.* 5, 258–273. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i3.258>
- Shargel, L., Wu-Pong, S., B.C. Yu, A., 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan,*

- Edisi Kelima. ed. Airlangga University Press, Surabaya. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Stevens, L.A., Li, S., Wang, C., Huang, C., Becker, B.N., Bomback, A.S., Brown, W.W., Burrows, N.R., Jurkovitz, C.T., McFarlane, S.I., Norris, K.C., Shlipak, M., Whaley-Connell, A.T., Chen, S.-C., Bakris, G.L., McCullough, P.A., 2010. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 55, S23-33.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.035>
- Sudoyo, A.W., Simadibrata K., M., Setiyohadi, B., Alwi, I., 2009. *Ilmu Penyakit Dalam, Kelima. ed, Jilid II.* Interna Publishing, Jakarta.
- Suwitra, K., 2009. *Penyakit Ginjal Kronik.* In: Aru W Sudoyo, Kelima. ed, Jilid 2. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam,* Jakarta: Interna Publishing.
- Syarif, A., Estuningtyas, A., Setiawati, A., Muchtar, A., 2007. *Farmakologi dan Terapi,* 5th ed. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Tatro, D., 2001. *Drug Interaction Facts,* 5th ed. St Louis Missouri: A Wolters Kluwer Company, United State of America.
- T.Dipiro, J., G.Wells, B., L.Schwinghammer, T., V.Dipiro, C., 2015. *Pharmacotherapy Handbook,* Ninth Edition. ed. McGraw-Hill Education.
- Telles-Correia, D., Barbosa, A., Cortez-Pinto, H., Campos, C., Rocha, N.B.F., Machado, S., 2017. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 8, 26–38.  
<https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.26>
- Thomas, R., Kanso, A., Sedor, J.R., 2008. Chronic Kidney Disease and Its Complications. *Prim. Care* 35, 329–vii.  
<https://doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.008>
- Trisna, A.P., 2015. *Evaluasi Drug Related Problem Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik di Rumah Sakit Pelabuhan Jakarta Utara.* Universitas

*Islam Negeri Syarif  
Hidayatullah, Jakarta. Skripsi*

Trumic, E., Pranjic, N., Begic, L.,  
Bečić, F., 2012. Prevalence of  
Polypharmacy and Drug  
Interaction Among  
Hospitalized Patients:  
Opportunities and  
Responsibilities in  
Pharmaceutical Care. *Mater.  
Socio-Medica* 24, 68–72.  
[https://doi.org/10.5455/msm.  
2012.24.68-72](https://doi.org/10.5455/msm.2012.24.68-72)

Wagner, L.-A., Tata, A.L., Fink, J.C.,  
2015. Patient Safety Issues in  
CKD. *Am. J. Kidney Dis. Off.  
J. Natl. Kidney Found.* 66,  
159–169.  
[https://doi.org/10.1053/j.ajkd.  
2015.02.343](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.343)

Wanner C, T.M., 2013. Kidney  
Disease: Improving Global  
Outcomes Lipid Guideline  
Development Work Group  
Members KDIGO clinical  
practice guideline for lipid  
management in chronic  
kidney disease.

Zhang, J., Huang, C., Li, Y., Chen, J.,  
Shen, F., Yao, Q., Qian, J.,  
Bao, B., Yao, X., 2013.  
Health-related quality of life  
in dialysis patients with  
constipation: a cross-sectional  
study. *Patient Prefer.  
Adherence* 7, 589–594.  
[https://doi.org/10.2147/PPA.  
S45471](https://doi.org/10.2147/PPA.S45471)