

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan dalam kurun waktu 1 bulan dimulai dari awal hingga akhir bulan Januari 2018. Pengambilan data menggunakan data rekam medik pasien yang mengalami rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Gamping. Semua pasien yang masuk dalam kriteria inklusi merupakan pasien yang telah didiagnosis Gagal Ginjal Kronik (GGK) dengan penyakit penyerta dari periode Januari-Desember 2016.

Selama periode Januari-Deember 2016 terdapat 55 pasien yang terdiagnosis GGK di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gamping, sehingga didapatkan 55 pasien yang masuk ke dalam kriteria inklusi. Dalam pembacaan rekam medis ditemukan 10 orang pasien masuk kriteria eksklusi dikarenakan 1 orang dirujuk ke rumah sakit lain, 4 orang pindah ke rumah sakit lain dan 5 lainnya memiliki data rekam medik yang tidak lengkap. Pada penelitian ini jumlah pasien yang dianalisis adalah 45 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

A. Karakteristik Pasien

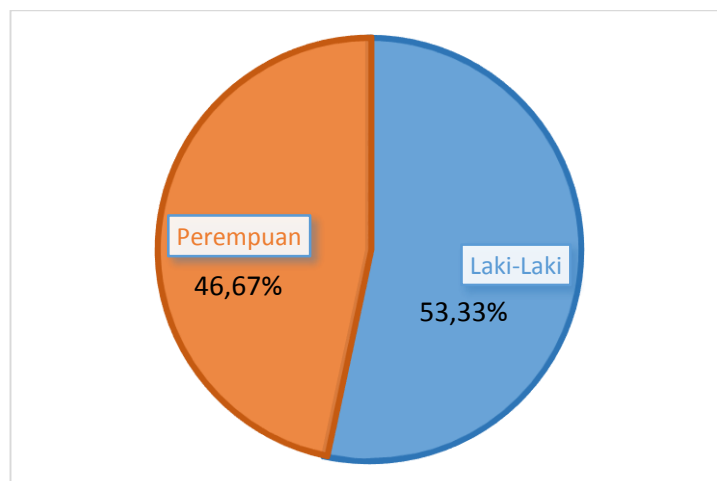
1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu laki-laki dan perempuan. Hasil karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada gambar 2.

Hasil dari gambar 2 menunjukkan pasien gagal ginjal kronik lebih banyak terjadi pada pasien yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 24 pasien (53,33%) dibandingkan dengan perempuan sebanyak 21 pasien

(46,67%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Trisna tahun 2015 di RS Pelabuhan Jakarta Utara yang mana menunjukkan prevalensi pasien GGK lebih banyak dialami oleh laki-laki sebanyak 61,54% jika dibandingkan dengan perempuan yaitu sekitar 38,46% (Trisna, 2015).

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).



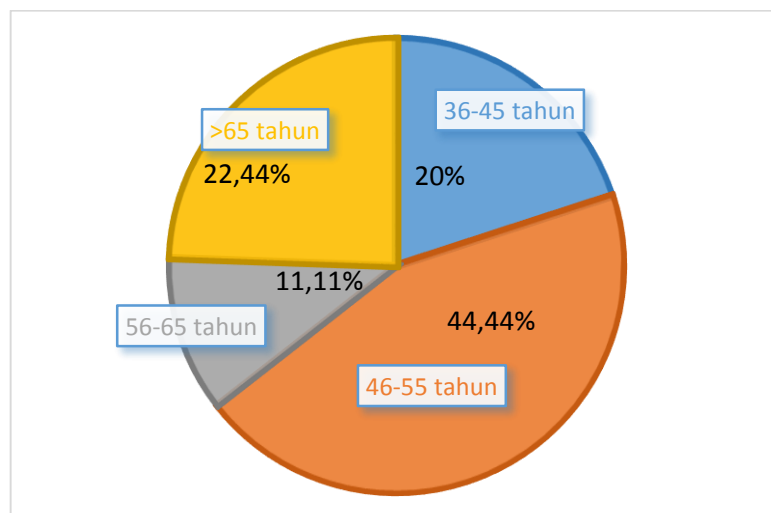
Gambar 2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Karakteristik pasien berdasarkan usia dalam penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok usia berdasarkan Depkes RI tahun 2009 meliputi:

- a. Masa dewasa akhir = 36-45 tahun
- b. Masa lansia awal = 46-55 tahun
- c. Masa lansia akhir = 56-65 tahun
- d. Masa manula = >65 tahun

Pengelompokan berdasarkan usia bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan bertambahnya jumlah usia terhadap prevalensi penyakit gagal ginjal kronik. Persentase yang diperoleh berdasarkan gambar 3 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%).



Gambar 3. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Berdasarkan gambar 3 menunjukkan kelompok usia 46-55 tahun merupakan kelompok usia yang paling banyak didiagnosis gagal ginjal

kronik. 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 GJK (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).

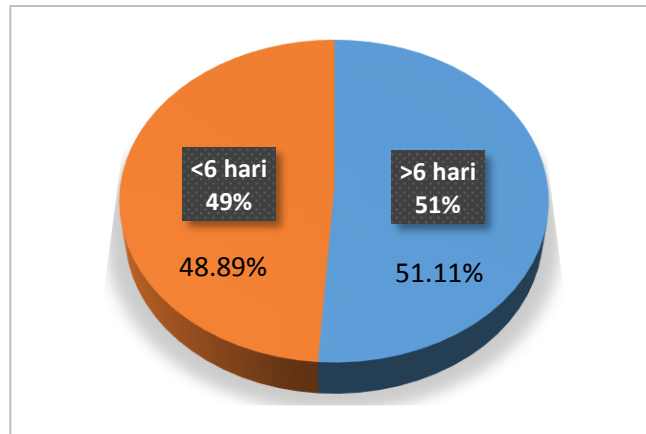
3. Distribusi Pasien Berdasarkan *Length of Stay*

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 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). Hasil distribusi pasien berdasarkan *Length of Stay* dapat dilihat pada gambar 4.

Pada gambar 4 dilihat dari 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.



Gambar 4. Karakteristik Pasien Berdasarkan *Length of Stay*

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 12.

Berdasarkan tabel 12 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.

Tabel 12. Distribusi Penyakit Penyerta pada Pasien Gagal Ginjal Kronik di Instalasi Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping Periode Januari-Desember 2016.

No.	Penyakit Penyerta	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1.	Anemia	17	25
2.	Hipertensi	13	19,11
3.	Diabetes Mellitus	10	14,70
4.	Edema Paru	4	5,88
5.	CHF	4	5,88
6.	Dispepsia	3	4,41
7.	Encephalophaty	2	2,94
8.	Hiperkalemia	2	2,94
9.	Edema	2	2,94
10	Pusing	2	2,94
11.	Lain-Lain	25	36,76

Sebuah penelitian prospektif yang menilai tingkat dan signifikansi prognostik dari 11 penyakit komorbid yang sering terjadi pada pasien GGK stadium 3 adalah hipertensi, diabetes, *ischaemic heart disease*, CHF, *peripheral vascular disease*, *cerebrovascular disease*, *chronic respiratory disorder*, depresi, *chronic painful condition*, penyakit tiroid dan anaemia sehingga diperlukan manajemen terapi yang efektif dalam pengobatan penyakit penyerta dari pasien GGK (Fraser et al., 2015)

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 13.

Berdasarkan tabel 13 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 13. Persentase Distribusi Jumlah Pasien Berdasarkan Profil Penggunaan Obat

No.	Golongan Obat Terapi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1.	Sistem kardiovaskuler&hematopoetik	44	19,7
2.	Sistem gastro intestinal&hepatobilier	29	13
3.	Antiinfeksi (sistemik)	28	12,55
4.	Vitamin dan mineral	28	12,55
5.	Alergi&sistem imun	26	11,65
6.	Sistem saraf pusat	25	11,21
7.	Sistem pernafasan	12	5,38
8.	Sistem muskuloskeletal	10	4,48
9.	Sistem endokrin&metabolic	8	3,58
10.	Hormon	7	3,13
11.	Nutrisi	4	1,79
12.	Anestesi lokal&umum	1	0,44
13.	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 14.

Tabel 14. Persentase Distribusi Jumlah Pasien Berdasarkan Distribusi Stadium Gagal Ginjal

No.	Stadium Gagal Ginjal	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1.	Stage III	1	2,22
2.	Stage IV	4	8,88
3.	Stage V	40	88,88

B. 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 15.

Berdasarkan tabel 15 menunjukkan bahwa pasien dengan gagal ginjal kronik yang mengalami kejadian 1 DRPs berjumlah 20 pasien (90,90%) dan kejadian 2 DRPs berjumlah 2 pasien (9,09%).

Tabel 15. Identifikasi Jumlah *Drug Related Problems* (DRPs) pada Pasien Gagal Ginjal Kronik di Instalasi Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping Periode Januari-Desember 2016.

No.	Jumlah DRPs	Jumlah Pasien	(%)
1.	1 DRPs	20	90,90
2.	2 DRPs	2	9,09
Total		22	100

Berdasarkan hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa dari data laboratorium dan kondisi pasien yang mengalami 1 kejadian 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.

Berdasarkan tabel 16 dapat dilihat jumlah kejadian dari masing-masing kategori DRP diantaranya indikasi yang tidak diterapi 18 kejadian (60%), pemilihan obat tidak tepat 2 kejadian (6,6%), tidak ada kejadian penggunaan obat tanpa indikasi (0%), tidak ada kejadian dosis kurang (0%), tidak ada kejadian dosis lebih (0%) dan interaksi obat 10 kejadian (33,33%).

Tabel 16. Identifikasi Kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) pada Pasien Gagal Ginjal Kronik di Instalasi Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping Januari-Desember 2016.

No.	Kategori DRP	Jumlah Kejadian	(%)
1.	Indikasi yang tidak diterapi	18	60
2.	Pemilihan obat tidak tepat	2	6,6
3.	Penggunaan obat tanpa indikasi	-	-
4.	Dosis kurang	-	-
5.	Dosis lebih	-	-
6.	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.

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.

Tabel 17. Kejadian DRPs Indikasi yang Tidak Diterapi

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

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 $\leq 500 \mu\text{g/L}$. 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 (Maccougall, 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 18. Kejadian DRPs Pemilihan Obat Tidak Tepat

No.	Penyebab DRPs	No. Pasien	Jumlah Kejadian
1.	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 metabolism* 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 19.

Tabel 19. 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

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.

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.

Tabel 20. Kejadian DRPs Interaksi Obat

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

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 21.

Tabel 21. Interaksi Obat berdasarkan Level Signifikansi

Obat A	Obat B	No. Pasien	Level Signifikansi	Mekanisme	Efek
NSAID	Furosemid	9, 12, 28,	3	Farmakodinamik	Menurunkan efek Furosemid
Diltiazem	Metilprednisolon	26	2	Farmakodinamik	Meningkatkan toksisitas metilprednisolon
Azitromisin	Levofloxacin	29	1	Farmakodinamik	Aritmia, peningkatan <i>torsades de pointes</i>
Aspirin	Clopidogrel	33, 36	1	Farmakodinamik	Resiko perdarahan intrakranial dan gastrointestinal
Aspirin	Heparin	33	1	Farmakodinamik	Resiko perdarahan mayor
Aspirin	Bisoprolol	33	2	Farmakodinamik	Menurunkan efek Bisoprolol
Furosemide	HCT	12	2	Farmakodinamik	Hipokalemia

Berdasarkan tabel 21 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).

C. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan seperti pada waktu penelitian yang terbatas, dan karena data pada penelitian ini menggunakan metode retrospektif dengan mengambil data pasien dari rekam medik sehingga pada saat melakukan penelitian tidak langsung bertemu dengan pasien ataupun keluarga pasien untuk mengkonfirmasi kembali mengenai keadaan yang sebenarnya.

Analisis DRPs yang dilakukan hanya berdasarkan rekam medik yang tersedia tanpa dilakukan konfirmasi secara langsung kepada dokter atau perawat terkait, selain itu ada beberapa rekam medik yang tidak mencantumkan dosis pemberian obat, hanya terdapat frekuensi pemberian obatnya dan ada beberapa rekam medik yang tidak mencantumkan berat badan pasien secara keseluruhan sehingga belum bisa menggunakan rumus Cockcroft-Gault untuk penghitungan ClCr secara keseluruhan. Identifikasi DRPs yang dilakukan pada penelitian ini tidak dapat mengidentifikasi DRP kategori *adverse drug reaction*

(ADR) yaitu reaksi yang tidak diinginkan dari terapi obat pasien dan ketidakpatuhan dalam menerima obat karena identifikasi kategori DRPs keduanya harus secara langsung dikonfirmasi kepada pasien.

