

IDENTIFIKASI INTERAKSI OBAT-OBAT POTENSIAL PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIK RSPAD GATOT SOEBROTO

IDENTIFYING POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS AMONG CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS IN GATOT SOEBROTO ARMY HOSPITAL

Maifitrianti

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta

Naskah diterima tanggal 11 Oktober 2016

ABSTRACT

Drug interactions are directly related to factors such as polypharmacy, aging, hepatic metabolism and decreased renal function. Polypharmacy is common in drug prescriptions of chronic kidney disease patients. A study of the prescription patterns of drugs with potential interactions would be of interest to prevent drug related adverse events. The aim of this study was to identify potential drug-drug interactions among chronic kidney disease among hospitalized patients in Gatot Soebroto Army Hospital, Jakarta period October to December 2015 This study was an observational research with descriptive approach. Data were obtained retrospectively. Data was collected from patient's medical record. The sampels were hospitalized patients with chronic kidney disease in Gatot Soebroto Army Hospital, Jakarta period October to December 2015 that received at least two drugs in one prescribing pattern. The samples which fulfilled the inclusion criteria were 63 patients and found as many as 443 potential drug interactions. Drug interactions with pharmacodynamic mechanism were 235 cases (53.04%) and pharmacokinetics as much as 208 cases (46.96%). A total of 334 cases (75.39%) were drug interactions with moderate severity. drug interactions are commonly seen in the prescriptions of chronic kidney disease patients which can lead to serious adverse events if not detected early.

Keywords: *Chronic kidney disease, hospitalized patient, drugs interaction*

ABSTRAK

Interaksi obat berhubungan dengan beberapa faktor seperti polifarmasi, usia, metabolisme hepatic dan penurunan fungsi ginjal. Polifarmasi sering kali ditemukan pada peresepan obat pasien gagal ginjal kronis. Penelitian tentang interaksi obat pada peresepan obat untuk pasien ini perlu dilakukan untuk mencegah kejadian yang tidak diharapkan akibat penggunaan obat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi interaksi obat-obat potensial pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta periode Oktober – Desember 2015. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Data diperoleh dari rekam medis. Sampel adalah pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad Jakarta periode Oktober – Desember Tahun 2015 yang mendapatkan minimal 2 obat dalam satu pola peresepan. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 63 pasien dan ditemukan sebanyak 443 potensi interaksi obat. Interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik sebanyak 235 kasus (53,04%) dan farmakokinetik sebanyak 208 kasus (46,96%). Sebanyak 334 kasus (75,39%) merupakan interaksi obat dengan tingkat keparahan moderat. Interaksi obat seringkali dijumpai pada peresepan pasien gagal ginjal kronis yang dapat menyebabkan kejadian yang tidak diharapkan jika tidak di deteksi sejak dini.

Kata kunci : Gagal ginjal kronik, pasien rawat inap, interaksi obat

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik merupakan proses patofisiologis menurunnya fungsi ginjal secara progresif, lambat dan *irreversibel* dengan etiologi yang beragam dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Stadium akhir penyakit ginjal kronik biasa disebut gagal ginjal kronik. Pada tahap ini, ginjal sudah tidak mampu lagi bekerja sebagai penyaring pembuangan elektrolit dan menjaga keseimbangan cairan serta zat kimia tubuh (Wilson, 2005). Penyakit gagal ginjal kronik masih menjadi masalah kesehatan global yang angka kejadiannya akan terus meningkat. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 prevalensi gagal ginjal di Indonesia sebesar 0,2%. Prevalensi tertinggi di Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti Aceh, Gorontalo, dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4% (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Perawatan medis untuk pasien gagal ginjal kronis rumit karena adanya komorbiditas dan faktor risiko utama gagal ginjal kronis. Perkembangan gagal ginjal kronis dan penurunan fungsi ginjal dari stadium satu ke tahap yang lebih parah dapat diperlambat dengan pengobatan yang optimal baik komorbiditas maupun faktor risiko yang mendasarinya (Rama, *et al*, 2012). Dalam praktik klinis, pasien dengan penyakit kronis seperti gagal ginjal kronis seringkali memerlukan kombinasi beberapa obat. Pemberian kombinasi obat ini secara umum diharapkan dapat memberikan efek yang menguntungkan, namun di beberapa kasus dapat ditemukan hasil yang tidak diharapkan seperti tidak efektifnya pengobatan dan munculnya kejadian yang tidak diharapkan (Marquito *et al*, 2013).

Beberapa penelitian melaporkan cukup tingginya kejadian interaksi obat-obat pada pasien gagal ginjal kronis, Interaksi obat-obat pada pasien gagal ginjal kronis terjadi sebanyak 76,09% pada penelitian yang dilakukan oleh Rama *et al* (2012) dimana 19,62 % diantaranya dengan level signifikansi klinis mayor, Sementara itu pada penelitian yang dilakukan oleh Marquito *et al* (2013) ditemukan sebanyak 74,9% interaksi obat-obat pada pasien gagal ginjal kronis, diantara 1364 interaksi obat yang ditemukan, 5 (0,4%) diantaranya dikontraindikasikan dan 229 (16,8%) dengan tingkat signifikansi klinis berat (membutuhkan intervensi segera).

Pemantauan interaksi obat yang potensial dapat meningkatkan kualitas peresepan dan

dispensing. Mekanisme interaksi penting diketahui untuk memprediksi waktu terjadinya interaksi dan untuk mengetahui cara meminimalkan resiko terjadinya reaksi obat yang merugikan (Hansten, 2003). Meskipun interaksi obat-obat dianggap sebagai masalah pengobatan yang dapat dicegah, penelitian menemukan bahwa hingga 11% pasien mengalami gejala terkait interaksi obat-obat (Mahmood, *et al*, 2007). Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi obat-obat potensial pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta periode Oktober – Desember 2015.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Sumber data yang digunakan adalah data sekunder berupa rekam medis pasien.

Populasi adalah semua pasien gagal ginjal kronik di Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto periode Oktober – Desember Tahun 2015, Sampel adalah pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad Jakarta periode Oktober – Desember Tahun 2015 yang memenuhi inklusi. Kriteria Inklusi penelitian ini adalah pasien dengan diagnosa gagal ginjal kronik, minimal mendapatkan 2 obat, rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad Jakarta periode Oktober – Desember Tahun 2015. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap dan pasien yang meninggal. Potensi interaksi obat dianalisa menggunakan *Drug Interaction checker* dari situs www.drugs.com dan *Drugs Interaction Fact* tahun 2014. Potensi interaksi obat akan dikelompokkan berdasarkan mekanisme interaksi yaitu interaksi dengan mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik. Selain itu, Interaksi obat juga akan dikategorikan berdasarkan tingkat signifikansi klinis yaitu interaksi minor, moderat, dan mayor.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data Demografi Sampel Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan total 63 pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebagai sampel penelitian. Karakteristik umum sampel dapat dilihat pada tabel 1. Mayoritas sampel adalah laki-laki (63,50%). Sebanyak 45 pasien (71,42%) berusia ≥ 45 tahun. Total resep yang dievaluasi dari 63 sampel adalah 273 resep. Resep yang mengandung kombinasi 2-4 obat

sebanyak 16,9%, kombinasi 5-7 obat sebanyak 50,2%, dan kombinasi ≥ 8 obat sebanyak 32,9%.

Sampel pada penelitian ini di dominasi oleh sampel dengan jenis kelamin laki-laki (63,50%). Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Nagi (2015) dimana sampel penelitian juga di dominasi oleh laki-laki (62%). Secara klinik laki - laki mempunyai risiko mengalami gagal ginjal kronik 2 kali lebih besar daripada perempuan. Hal ini dimungkinkan karena perempuan lebih memperhatikan kesehatan dan menjaga pola hidup sehat dibandingkan laki-laki, sehingga laki-laki lebih mudah terkena gagal ginjal kronik dibandingkan perempuan. Perempuan lebih patuh dibandingkan laki-laki dalam menggunakan obat karena perempuan lebih dapat menjaga diri mereka sendiri serta bisa mengatur tentang pemakaian obat (Pranandari 2015).

Kelompok usia ≥ 45 Tahun pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan kelompok usia <45 tahun. Pada usia 40 tahun biasanya akan terjadi proses kehilangan beberapa nefron (Grossman 2009). Penurunan fungsi ginjal dalam skala kecil merupakan proses normal bagi setiap manusia seiring bertambahnya usia, namun tidak menyebabkan kelainan atau menimbulkan gejala karena masih dalam batas-batas wajar yang dapat ditoleransi ginjal dan tubuh. Ginjal yang sudah tua tetap memiliki kemampuan untuk memenuhi kebutuhan cairan tubuh dan fungsi hemostatis, kecuali bila timbul beberapa penyakit yang dapat merusak ginjal (Sibuea 2009).

Sebanyak 50,18% resep pasien terdiri dari kombinasi 5-7 obat. Hal ini mengindikasikan adanya polifarmasi yang merupakan faktor risiko utama interaksi obat-obat. Penelitian yang dilakukan oleh Glitborg, *et al* (2005) melaporkan bahwa diantara 200 pasien ditemukan median jumlah obat yang digunakan adalah 8 dengan rentang 1-24, dan mereka menyatakan bahwa polifarmasi merupakan faktor risiko yang dapat di prediksi untuk terjadinya kesalahan dalam pengobatan (*medication errors*).

Gambaran Interaksi Obat

Dari 63 pasien, teridentifikasi sebanyak 443 interaksi obat. Interaksi obat yang terjadi paling banyak termasuk kategori interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik (53,04%), sementara selebihnya termasuk kategori interaksi obat dengan mekanisme farmakokinetik (46,96%). Interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik adalah interaksi antara dua obat atau lebih yang dapat

menyebabkan efek dari suatu obat mengalami perubahan oleh adanya kehadiran obat lain di tempat kerja atau aksi obat (Stockley, 2010). Sementara itu Interaksi obat dengan mekanisme farmakokinetik adalah obat yang mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lainnya (Stockley, 2010).

Interaksi farmakodinamik yang paling banyak terjadi adalah antara amlodipin dengan kalsium karbonat (CaCO_3) dengan jumlah kasus sebanyak 59. Penggunaan bersamaan dari kedua obat tersebut mengakibatkan berkurangnya efek dari amlodipine. Produk yang mengandung kalsium dapat menurunkan keefektifan penghambat saluran kalsium dengan cara menjenuhkan saluran kalsium dengan kalsium (Drugs.com, 2016.).

Salah satu contoh interaksi farmakokinetik yang cukup banyak terjadi adalah antara omeprazole dan clopidogrel (6 kasus). Penggunaan bersamaan antara lansoprazole dengan clopidogrel secara signifikan dapat menghambat metabolisme clopidogrel oleh enzim CYP450 2C19 menjadi metabolit aktifnya, akibatnya efikasi klinis clopidogrel terhambat dan meningkatkan risiko serangan kardiovaskuler lanjutan setelah infark miokardia atau trombosis *stent* setelah PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*) (Drugs.com, 2016).

Klasifikasi interaksi berdasarkan tingkat signifikansi klinis dibagi menjadi tiga kelompok yaitu interaksi minor, moderat dan mayor. Interaksi minor adalah interaksi yang masih dalam tolerir karena efek biasanya ringan dan tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi, sehingga jika ditemukan dalam lembar resep maka dalam terapi tidak perlukan adanya perubahan, interaksi moderat adalah interaksi yang mungkin menyebabkan penurunan status klinis pasien dan memerlukan perhatian medis, oleh karena itu pengobatan tambahan, rawat inap atau perpanjangan rawatan di rumah sakit mungkin diperlukan, sedangkan pengertian dari interaksi mayor adalah interaksi antar obat yang dapat mengancam jiwa atau kerusakan permanen hingga kematian (Tatro 2014).

Pada penelitian ini diperoleh interaksi minor sejumlah 87 kasus (19,64%) , moderat sejumlah 334 kasus (75,39%), dan mayor sejumlah 22 kasus (4,95%) (tabel 2). Sehingga dapat disimpulkan bahwa potensi interaksi yang terbanyak ditemukan pada lembar resep pasien gagal ginjal kronis adalah potensi interaksi dengan klasifikasi moderat. Hal ini menuntut kewaspadaan baik dari tenaga kefarmasian maupun dokter dan tenaga medis lain agar

dapat mencegah atau meminimalisasi munculnya kejadian interaksi obat tersebut untuk meningkatkan kualitas pengobatan pasien.

Interaksi minor yang paling banyak ditemukan adalah antara furosemid dengan asam folat (14 kasus). Furosemid dapat menurunkan kadar asam folat dengan meningkatkan klirens ginjal (Stockley, 2010). Sementara itu interaksi moderat yang paling banyak ditemukan adalah antara bisoprolol dengan furosemid (11 kasus). Diuretik dan *beta bloker* dapat meningkatkan resiko hiperglikemia dan hipertrigliseridemia pada beberapa pasien, khususnya pasien dengan diabetes. Oleh karena itu selama penggunaan bersama kedua obat ini perlu monitor kadar glukosa darah dan trigliserida. Interaksi *major* yang paling banyak terjadi antara omeprazole dengan clopidogrel (6 kasus). Omeprazol merupakan obat golongan inhibitor pompa proton, sedangkan clopidogrel adalah antiplatelet. Penggunaan empiris inhibitor pompa proton sebaiknya dihindari pada pasien yang diobati dengan clopidogrel. Jika inhibitor pompa proton diperlukan, dexlansoprazole, lansoprazole, atau pantoprazole mungkin merupakan alternatif yang lebih aman. Jika tidak, antagonis reseptor H₂ atau antasida harus diresepkan bila memungkinkan (drugs.com, 2016).

Interaksi obat menjadi hal yang penting untuk diperhatikan apabila secara klinis dapat meningkatkan toksisitas atau menurunkan efek terapi dari obat tersebut, hal ini dapat diperkecil potensinya dengan cara menghindari penggunaan polifarmasi yang tidak dibutuhkan (Sundborn, 2012). Cara termudah untuk mengurangi frekuensinya adalah dengan mengurangi jumlah obat yang diresepkan. Meskipun demikian, terkadang sulit mengurangi jumlah obat yang diresepkan untuk pasien dengan beberapa kondisi kronis; Oleh karena itu, untuk menurunkan frekuensi interaksi potensial, perlu dilakukan pemilihan alternatif terapeutik secara hati-hati, dan dalam kasus tanpa pilihan lain, pasien harus terus dipantau untuk mengidentifikasi kejadian buruk. Apoteker klinis sangat penting dalam proses ini untuk memberikan informasi mengenai keputusan yang lebih baik, meningkatkan kualitas pengobatan dan mengurangi risiko bagi pasien gagal ginjal kronis.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa dari 63 pasien gagal ginjal kronik yang menjalani rawat

inap di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta periode Oktober – Desember 2015 ditemukan sebanyak 443 potensi interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik sebanyak 235 kasus (53,04%), sementara interaksi farmakokinetik sebanyak 208 kasus (46,96%). Interaksi obat dengan level signifikansi minor sebanyak 87 kasus (19,64%), moderat 334 kasus (75,39%) dan mayor 22 kasus (4,95%).

DAFTAR PUSTAKA

- Drugs.com. 2016. *Interaction Checker*, https://www.drugs.com/drug_interactions.html, Diakses tanggal 3 juni 2016.
- Grossman S. 2009. Acute Renal Injury and Chronic Kidney Disease. Dalam: *Porth Parthophysiology Concepts of Altered Health States*. Philadelphi. Hlm 998, 1122
- Glintborg B, Andersen SE & Dalhoff K. (2005). Drug-drug interactions among recently hospitalised patients-frequent but mostly clinically insignificant. *European Journal of Clinical Pharmacology*. Vol 61, Hal 675–681.
- Hansten PD. 2003. Drug interaction management. *Pharmacy World & Science Journals*. 25 : 94–7
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013*. Jakarta
- Mahmood M, Malone DC, Skrepnek GH, Abarka J, Armstrong EP, Murphy JE, *et al.* 2007. Potential drug-drug interactions within veterans affairs medical centers. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 64:1500–5.
- Marquito AB, Fernandes NMDS, Colugnati FAB, Paula RBD. 2014. *Identifying potential drug interaction drug interaction in chronic kidney disease patient*. Hlm 6.
- Nagi CH. 2015. Studi Literatur Interaksi Obat Pada Peresepan Pasien Gagal Ginjal Kronik di Instalansi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta Periode Desember 2015. Yogyakarta : *Skripsi*. Jurusan Farmasi Universitas Sanata Dharma. Hlm. 21
- Pranandari R, Supadmi W. 2015. Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik di Unit Hemodialisa RSUD Wates Kulon Progo. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia*. Hlm 2
- Rama, M., Viswanathan, G., Acharya,D., Attur, PR., Reddy, N P., Raghavan,VS. 2012. Assessment of Drug-Drug Interaction among Renal Failure Patients of

- Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Indian journal of pharmaceutical Sciences*. 74(1): 63–68
- Sibuea WH, Panggabean MM, Gultom SP. 2005. *Ilmu Penyakit Dalam*. Rineka Cipta. Jakarta. Hlm. 266 – 269
- Stockley, I.H. 2010. *Drug Interactions 9th Edition*. The Pharmaceutical Press, London UK. Hal 42, 49
- Sundborn LT. 2012. Women and men report deferent behaviours in and reason for medication nonadherence: a nationwide Swedish survey. *Journal of Pharmacy Practice*, 10(4): 207-221.
- Tatro DS. 2014. *Drug Interaction Fact*. Wolters Kluwer Health. United States Of America.
- Wilson LM. 2005. Gagal Ginjal Kronik. Dalam : Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses – Proses Penyakit*. Terjemahan : Pendi BU, Hartanto H, Wulansari P, Mahanani DA. EGC. Jakarta. Hlm 912 – 919, 933, 968, 970