



Gambaran Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Dalam Proses Hemodialisis

Siti Alfanda Makmur¹, Madania^{2*}, Nur Rasdianah³

^{1,2,3} Jurusan Farmasi, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo

*E-mail: madania.tulsyahra@ung.ac.id

Article Info:

Received: 10 April 2022
in revised form: 17 Juli 2022
Accepted: 21 Juli 2022
Available Online: 1 September 2022

Keywords:

Chronic Kidney Disease;
Patients;
Drugs Interaction;
Hospital

Corresponding Author:

Madania
Jurusan Farmasi
Fakultas Olahraga dan
Kesehatan
Universitas Negeri Gorontalo
Kota Gorontalo
Indonesia
E-mail:
madania.tulsyahra@ung.ac.id

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is a condition in which there is a decrease in kidney function due to the presence of chronic and irreversible renal parenchyma. Patients with chronic disease often require a combination of several drugs. The administration of drugs combination is generally expected to have a beneficial effect. However, in some cases, drug interactions resulted in ineffective treatment and the emergence of unexpected events. This research aimed to determine drug interactions in patients with chronic kidney disease who are undergoing hemodialysis in the Inpatient Installation of Dr. M.M Dunda Limboto Hospital. This research was observational using a cross-sectional design and retrospective data collection. The sampling technique used was a purposive sampling technique with a total of 51 patient who met the inclusion criteria during the July-Desember 2020 period. Drug interaction data analysis was based on the Drug Interaction Checker and Drug Interaction Facts. The results showed that the most widely used drugs in patients with chronic kidney disease at Dr. M.M Dunda Limboto Hospital were anti-hypertensi drugs (17%), vitamins and minerals (13.30%), and gastrointestinal (11.32%). Drugs interactions with pharmacodynamic mechanisms were 31 cases (53.45%), pharmacokinetics were 21 cases (36.21%), and 6 cases were unknown (10.34%). The level of clinical significance in patients with chronic kidney disease was 75.86% moderate, 13.80% minor, and 10.34% major.



UNG This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Makmur, A., S., Madania., Rasdianah, N. (2022). *Gambaran Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Dalam Proses Hemodialisis*. Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal),2(3),218-229.

ABSTRAK

Gagal ginjal kronik (GGK) merupakan suatu kondisi dimana terdapat penurunan fungsi ginjal karena adanya parenkim ginjal yang bersifat kronik dan *irreversible*. Pasien dengan penyakit kronik seringkali memerlukan kombinasi beberapa obat. Pemberian kombinasi obat ini secara umum diharapkan dapat memberikan efek yang menguntungkan, namun di beberapa kasus ditemukan interaksi obat yang mengakibatkan tidak efektifnya pengobatan dan munculnya kejadian yang tidak diharapkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik yang sedang menjalani hemodialisis di Instalasi Rawat Inap RSUD. Dr. M.M Dunda Limboto. Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan rancangan *cross sectional* dan pengambilan data secara retrospektif. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* dengan jumlah pasien sebanyak 51 sampel yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Juli-Desember 2020. Analisis data interaksi obat berdasarkan *Drug Interaction Checker* dan *Drug Interaction Facts*. Hasil penelitian menunjukkan penggunaan obat pada pasien gagal ginjal kronik di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto yang paling banyak digunakan yaitu obat antihipertensi (17%), vitamin dan mineral (13.30%), serta gastrointestinal (11.32%). Interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik sebanyak 31 kasus (53.45%), farmakokinetik sebanyak 21 kasus (36.21%) dan tidak diketahui sebanyak 6 kasus (10.34%). level kemaknaan klinis pada pasien gagal ginjal kronik yakni level kemaknaan klinis moderat (75.86%), level kemaknaan klinis minor (13.80%), level kemaknaan klinis mayor (10.34%).

Kata Kunci: Gagal Ginjal Kronik; Pasien; Interaksi Obat; Rumah Sakit

1. Pendahuluan

Penyakit tidak menular (PTM) merupakan salah satu masalah kesehatan yang saat ini menjadi perhatian baik secara nasional maupun global. Penyakit ini merupakan sebuah penyakit yang tidak dapat disebarkan dari seseorang terhadap orang lain. Berdasarkan data WHO 2018, menunjukkan bahwa sebesar 71% (41 juta) dari 57 juta kematian disebabkan oleh penyakit tidak menular. Di Indonesia sendiri pada tahun 2016 terdapat 722.400 laki-laki dan 642.300 perempuan meninggal karena penyakit tidak menular [1].

Gagal ginjal kronik (*chronic kidney disease*) merupakan salah satu contoh penyakit tidak menular (*non-communicable disease*) yang perlu mendapatkan perhatian karena angka kejadiannya yang cukup tinggi dan berdampak besar terhadap morbiditas, mortalitas, dan sosial ekonomi masyarakat karena biaya perawatan yang cukup tinggi [2]. Gagal ginjal kronik (GGK) merupakan suatu kondisi dimana terdapat penurunan fungsi ginjal karena adanya parenkim ginjal yang bersifat kronik dan *irreversible*. Seseorang didiagnosis gagal ginjal kronik jika terjadi kelainan dan kerusakan selama 3 bulan atau lebih pada ginjal yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal sebesar 78-85% atau laju filtrasi glomerulusnya (LFG) kurang dari 60 ml/min/1,73 m² dengan atau tanpa kelainan ginjal. Penurunan LFG akan terus berlanjut hingga pada akhirnya terjadi disfungsi organ pada saat laju filtrasi glomerulus menurun hingga kurang dari 15 ml/min/1,73 m² yang biasanya disebut dengan *End-Stage Renal Disease* (ESRD) atau penyakit ginjal tahap akhir [3].

Berdasarkan data *Global Burden Of Disease* tahun 2017, GGK merupakan penyebab kematian peringkat ke-27 di dunia pada tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-12 pada tahun 2017 [4]. Pada pasien gagal ginjal kronik yang sudah tahap akhir memerlukan tindakan medis. Hemodialisis merupakan salah satu terapi pengganti fungsi ginjal yang utama dalam pengeluaran zat-zat yang tidak dibutuhkan oleh tubuh. Prinsip dari terapi ini adalah menggantikan kerja ginjal dalam menyaring

dan membuang sisa-sisa metabolisme dan kelebihan cairan juga membantu menyeimbangkan unsur kimia dalam tubuh dan menjaga tekanan darah [5].

Pasien dengan penyakit kronik seperti gagal ginjal kronik seringkali memerlukan kombinasi beberapa obat. Pemberian kombinasi obat ini secara umum diharapkan dapat memberikan efek yang menguntungkan, namun di beberapa kasus ditemukan interaksi obat yang mengakibatkan tidak efektifnya pengobatan dan munculnya kejadian yang tidak diharapkan [7]. Penggunaan obat pada pasien gagal ginjal kronik juga harus lebih diperhatikan, karena kemampuan ginjal dalam mengekskresi dan mengeliminasi sisa metabolisme obat berkurang sehingga interaksi obat dapat menyebabkan peningkatan kadar obat dalam darah [8],[9]. Berdasarkan hal tersebut, maka informasi tentang interaksi obat sangat diperlukan untuk mendukung keberhasilan terapi agar sesuai dengan tujuan utama pasien. Keberadaan farmasis sangat penting agar bisa mengawasi dan mengkaji interaksi obat yang diresepkan pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis.

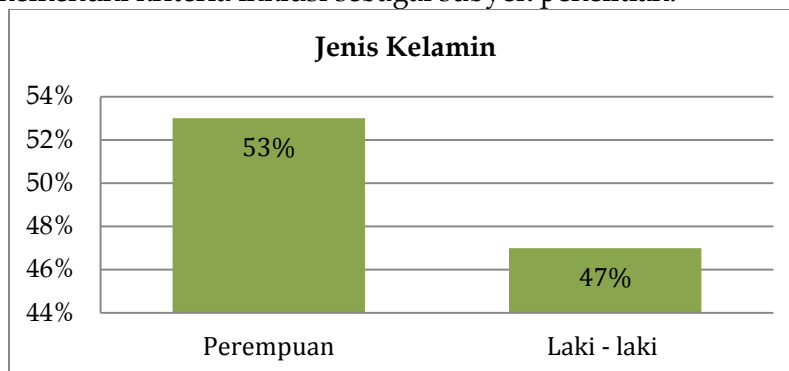
2. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan di ruang rekam medik RSUD Dr. M.M Dunda Limboto pada bulan Juni 2021. Jenis penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah deskriptif kuantitatif dengan pendekatan studi *cross sectional* dimana sumber data penelitian menggunakan data retrospektif dari pengambilan data rekam medik pasien gagal ginjal kronik yang sedang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto.

Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*. Analisis data yang digunakan adalah univariat. Data yang diperoleh diolah menggunakan program/aplikasi *Microsoft Excel*. Analisis ini menghasilkan presentase dari jumlah interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan, mekanisme interaksi dan seluruh data yang diperoleh [9].

3. Hasil dan Pembahasan

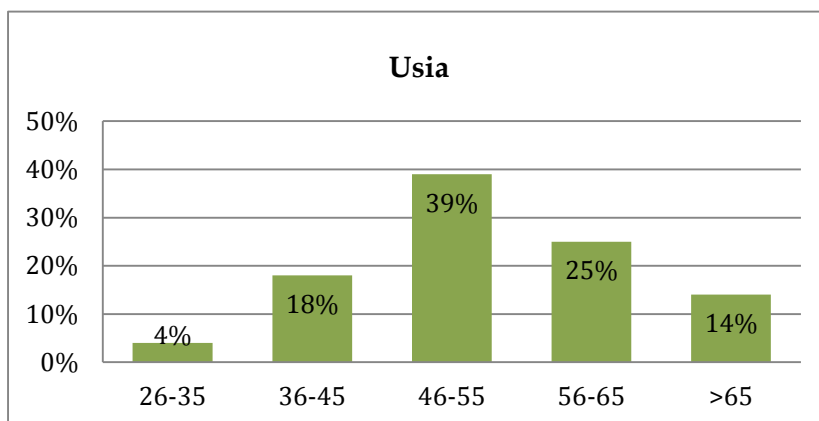
Dalam penelitian ini didapatkan 61 pasien gagal ginjal kronik yang sedang menjalani hemodialisis selama periode Juli - Desember 2020. Dari 61 pasien, terdapat 51 pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebagai subyek penelitian.



Gambar 1. Jenis Kelamin Pasien

Berdasarkan gambar diatas didapatkan hasil bahwa penderita gagal ginjal kronik yang sedang menjalani hemodialisis paling banyak ditemukan pada pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 27 orang (53%), sedangkan pasien berjenis kelamin laki - laki sebanyak 24 orang (47%). Menurut *National Kidney Foundation*, alasan mengapa perempuan lebih rentan mengalami gagal ginjal adalah karena perempuan lebih rentan mengalami infeksi saluran kemih (ISK) yang diakibatkan struktur anatomi saluran kemih perempuan lebih pendek dari laki-laki [6]. Kemudian preeklamesia yang

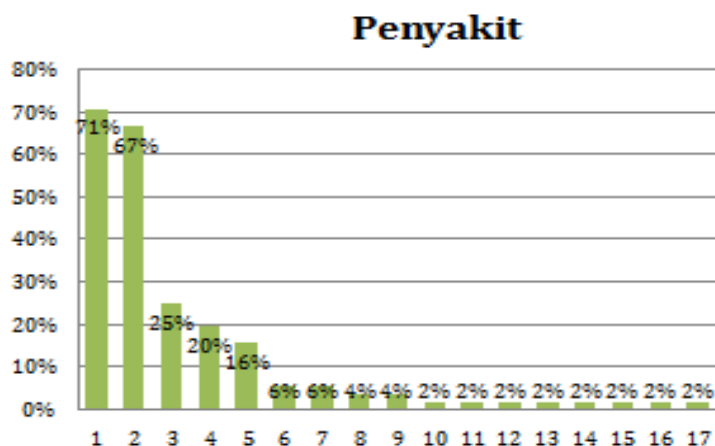
dijumpai pada 3-10% wanita hamil. Dimana kehamilan dapat menyebabkan perubahan hemodinamik yang besar, dimana terjadi peningkatan volume darah dan *cardiac output* dalam tubuh ibu hamil. Penurunan resistansi vaskuler sistemik juga ditemukan pada ibu hamil yang dapat mengakibatkan penurunan pada tekanan arteri rerata. Selain itu, peningkatan hormon vasodilator, seperti nitrit oksida dan relaksin, juga ditemukan pada ibu hamil. Perubahan-perubahan fisiologis ini akan meningkatkan aliran plasma ginjal yang menyebabkan beban kerja ginjal meningkat drastis [7]. Pada perempuan juga sering ditemukan penyakit sistemik lain seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE), *rheumatoid arthritis* (RA), serta *systemic scleroderma* (SS) juga lebih beresiko dialami oleh perempuan. Penyakit-penyakit tersebut menyebabkan komplikasi berupa gagal ginjal.



Gambar 2. Usia Pasien

Berdasarkan gambar 2 terlihat bahwa pasien yang paling banyak mengalami gagal ginjal kronik ditemukan pada rentang usia 46-55 tahun (39%). Hal ini karena fungsi ginjal akan mengalami penurunan ketika seseorang sudah berusia 40 tahun lebih. Penurunan fungsi ginjal dengan 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 [8]. Ginjal yang sudah tua tetap memiliki kemampuan untuk memenuhi kebutuhan cairan tubuh dan fungsi hemostatis, kecuali bila sudah timbul beberapa penyakit yang dapat merusak ginjal [9].

Berdasarkan gambar 3 menunjukkan bahwa pasien yang menjadi subjek penelitian tidak hanya menderita penyakit GGK namun juga penyakit lainnya. Dalam penelitian ini terdapat tiga penyakit tertinggi yaitu hipertensi (71%), anemia (67%), dan sindrom dyspepsia (25%). Kondisi GGK memberi pengaruh terhadap adanya peningkatan tekanan darah yang disebabkan terjadinya retensi natrium. Retensi natrium inilah yang akan menyebabkan peningkatan volume darah intravascular dan menyebabkan peningkatan tekanan darah [10]. Anemia termasuk sebagai komplikasi GGK, dimana anemia terjadi karena pengurangan masa nefron yang dapat mengurangi produksi *Erythropoietin* (EPO) dari ginjal. EPO merupakan hormon yang merangsang produksi sel darah merah yang 90% dihasilkan oleh sel-sel progenitor ginjal [11].

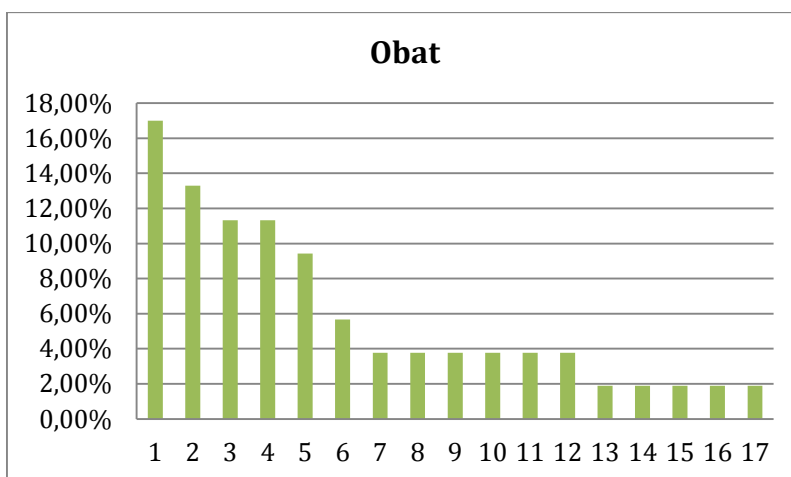


- Keterangan :
- | | |
|----------------------|------------------------|
| 1. Hipertensi | 10. Hematemesis melena |
| 2. Anemia | 11. Pielonefritis |
| 3. Sindrom dyspepsia | 12. Hiponatremia |
| 4. Diabetes | 13. Hipertrigliserida |
| 5. Pneumonia | 14. Bradikardia |
| 6. Hiperurisemia | 15. Diare akut |
| 7. Hematuria ec ISK | 16. PJK |
| 8. Hiperkalemia | 17. Osteoarthritis |
| 9. Gout | |

Gambar 3. Distribusi frekuensi subyek penelitian berdasarkan penyakit penyerta

Pada pasien GGK akan mengalami kerusakan nefron secara irreversible, sebagai akibatnya seluruh beban ginjal harus ditanggung oleh sisa nefron yang masih berfungsi sehingga menyebabkan laju kerusakan nefron meningkat. Ginjal akan mengalami penurunan fungsi sehingga terdapat penumpukan produk (missal produk nitrogen sebagai hasil metabolisme protein) yang seharusnya secara normal dieksresikan melalui ginjal. Hal tersebut mengakibatkan perkembangan menuju kondisi uremia yang memicu terjadinya dispepsia [12].

Berdasarkan gambar 4 menunjukkan bahwa pasien gagal ginjal kronik di RSUD Dr. M.M. Dunda Limboto paling banyak menggunakan jenis obat seperti antihipertensi (16.67%), vitamin dan mineral (12.96%) serta gastrointestinal (11.11%). Dimana penggunaan antihipertensi pada pasien gagal ginjal merupakan salah satu upaya untuk menurunkan tekanan darah dan mengurangi progresifitas penyakit gagal ginjal sendiri [13]. Obat antihipertensi terbanyak yang digunakan pada pasien gagal ginjal kronik di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto adalah golongan *loop diuretik* dimana 18 pasien (35%) menerima obat furosemide. Furosemide merupakan obat golongan *diuretik loop* yang digunakan untuk pasien dengan tekanan darah tinggi yang disertai dengan penyakit ginjal. *Loop diuretic* mampu meningkatkan volume urin dan ekskresi natrium ginjal pada pasien dengan penyakit ginjal kronik stadium-IV [14].



Keterangan :

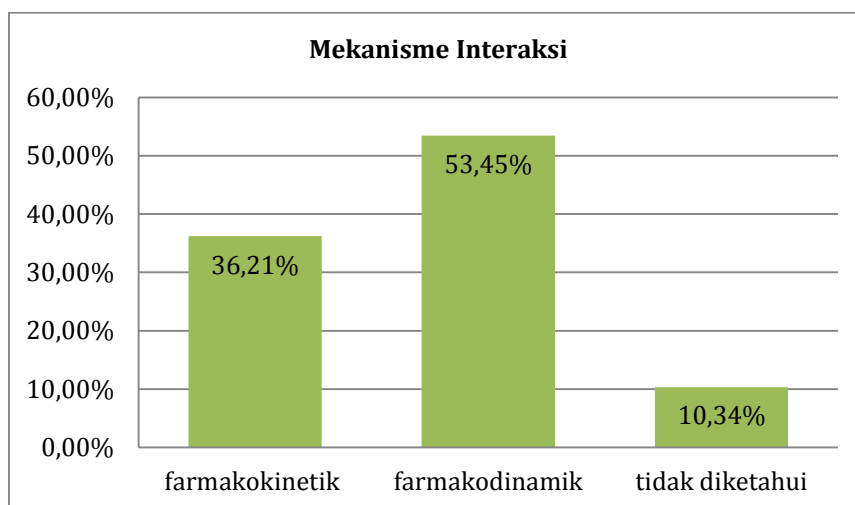
- | | |
|----------------------------|-------------------|
| 1. Antihipertensi | 10. Antidiabetes |
| 2. Vitamin dan mineral | 11. Hipolidemik |
| 3. Gastrointestinal | 12. Bronkodilator |
| 4. Analgesik-antiinflamasi | 13. Antiangina |
| 5. Antibiotik | 14. Antiamuba |
| 6. Mukolitik | 15. Hemostatik |
| 7. Antiplatelet | 16. Antiaritmia |
| 8. Antidiare | 17. Antiansietas |

Gambar 4. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Terapi Pada Pasien GGK

Selanjutnya penggunaan obat vitamin dan mineral yang paling banyak digunakan yaitu asam folat sebanyak 25 pasien (49%). Penggunaan vitamin dan mineral ditujukan untuk mengobati anemia yang banyak diderita oleh pasien GGK yang disebabkan karena defisiensi relatif dari eritropoetin (EPO). Penggunaan asam folat diberikan kepada pasien karena berperan dalam pemeliharaan eritropoiesis sel darah merah karena efek teraupetik dari asam folat yaitu sebagai pemulihan hematopoiesis normal.

Penggunaan obat gastrointestinal digunakan untuk mengatasi gejala dispesia yang dialami sekitar 25% pasien di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto sebagai efek samping dari terapi hemodialisis. Pasien GGK dengan kondisi uremia yang menjalani terapi hemodialisis secara rutin, dilaporkan sering mengalami gangguan gastrointestinal. Pasien GGK memiliki resiko lebih tinggi untuk mengalami kerusakan mukosa lambung dibandingkan dengan pasien dengan fungsi ginjal normal. Hal tersebut disebabkan karena kegagalan fungsi ginjal, hipergastrimia, kadar ammonia yang meningkat, inflamasi dan adanya infeksi *H.pylori* [15].

Berdasarkan tabel 5, menunjukkan bahwa interaksi obat berdasarkan mekanisme yang paling banyak terjadi adalah interaksi dengan mekanisme farmakodinamik sebanyak 31 kasus atau 53.45%. Sedangkan angka kejadian untuk interaksi obat dengan mekanisme farmakokinetik sebanyak 21 kasus atau 36.21% dan untuk interaksi yang tidak diketahui sebanyak 6 kasus atau 10.34%. Pada interaksi obat dengan mekanisme farmakokinetik yang paling banyak mengalami interaksi adalah furosemide-omeprazole sebanyak 8 kasus. Dimana penggunaan furosemide bersama omeprazole dapat menyebabkan kondisi yang disebut hipomagnesemia atau kadar magnesium dalam darah rendah.



Gambar 5. Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme Interaksi

Obat yang dikenal sebagai inhibitor pompa proton termasuk omeprazole dapat menyebabkan hipomagnesemia bila digunakan dalam waktu lama dan resiko dapat meningkat bila dikombinasikan dengan diuretik atau agen lainnya yang dapat menyebabkan kehilangan magnesium, salah satunya furosemide [16]. Pada kasus yang parah, hipomagnesemia dapat menyebabkan irama jantung yang tidak teratur, palpitasi, kejang otot, tremor dan kejang. Pada sekitar 25% kasus hipomagnesia terkait PPI yang ditinjau oleh FDA, kondisi tersebut tidak sembuh dengan suplementasi magnesium saja tetapi juga memerlukan penghentian PPI. Diperlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk menggunakan obat ini dengan aman [16]. Selanjutnya interaksi antara furosemid-sukralfat sebanyak 6 kasus. Efek yang ditimbulkan dari kombinasi tersebut berupa penurunan absorpsi dan efek terapeutik dari furosemid. Hal ini terjadi karena sukralfat dapat berikatan dengan obat lain sehingga mengganggu absorpsi obat tersebut. Penanganan untuk efek yang ditimbulkan dari interaksi kedua obat ini adalah dengan memberikan jeda pada waktu pemberian obat. Sukralfat sebagai obat mukoprotektor harus diminum terlebih dahulu, 2 jam setelahnya baru diberikan furosemid. Hal ini dilakukan agar absorpsi dan efek terapeutik furosemid tidak terganggu oleh keberadaan sukralfat [17]. Interaksi selanjutnya yaitu antara ISDN-omeprazole sebanyak 4 kasus. Dimana omeprazole dapat menghambat pengiriman obat nitrat oral sehingga efek antiangina mungkin akan berkurang, dan iskemia miokard dapat diperburuk [16]. Maka dari itu disarankan agar penggunaan kedua obat ini sebaiknya diberikan pada waktu yang berbeda untuk mencegah penurunan efektivitas terapi [18].

Pada interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik yang paling banyak terjadi adalah alprazolam-candesartan sebanyak 6 kasus. Dimana pemberian alprazolam bersama dengan antihipertensi dan agen hipotensi lainnya, khususnya vasodilator dan alpha-blocker, dapat menyebabkan efek aditif pada tekanan darah dan ortostasis. Efek yang ditimbulkan berupa sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung. Untuk penatalaksanaannya dilakukan pemantauan yang ketat untuk perkembangan hipotensi selama pemberian bersama agen ini [16]. Mekanisme interaksi secara farmakodinamik juga ditemukan pada penggunaan obat ceftriaxone dan furosemide sebanyak 6 kasus. Penggunaan furosemide

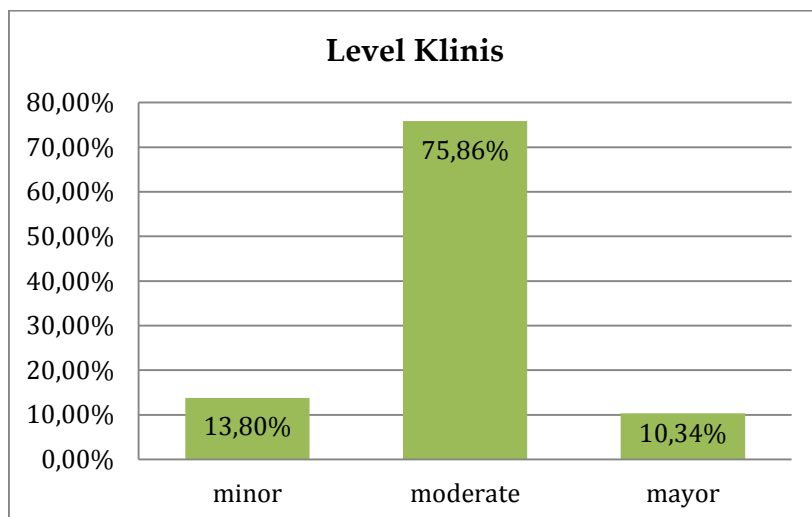
atau mungkin golongan obat *loop diuretik* lain dengan beberapa antibiotik golongan sefalosporin berpotensi menyebabkan nefrotoksik, terutama penggunaan antibiotik sefalosporin dosis tinggi baik melalui intravena maupun oral. Furosemide terbukti meningkatkan konsentrasi plasma dan mengurangi klirens kreatinin dari beberapa antibiotik golongan sefalosporin [16]. Penggunaan kedua obat ini harus hati-hati dan direkomendasikan untuk monitoring fungsi ginjal dengan menghitung nilai laju filtrasi glomerulus terutama pada dosis tinggi, geriatri, maupun pasien dengan gangguan ginjal. Untuk menghindari kejadian interaksi obat, disarankan untuk memberi jeda pemberian furosemide 3 hingga 4 jam sebelum golongan sefalosporin [19]. Selanjutnya interaksi antara captopril-furosemide sebanyak 4 kasus. Interaksi kedua obat ini termasuk dalam mekanisme farmakodinamik karena keduanya bekerja pada sistem yang sama yaitu kardiovaskular. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan kedua obat ini adalah hipotensi dan hipovolemia. Untuk mengurangi efek samping ini sebaiknya dilakukan penyesuaian dosis dengan pemberian dosis pertama harus diberikan dengan dosis rendah, kemudian dinaikkan atau dengan mengurangi dosis diuretik atau bahkan menghentikan pemberian diuretik [19].

Pada interaksi obat yang mekanismenya belum diketahui ditemukan pada penggunaan obat furosemide-aspilet, dimana salisilat dapat menghambat efek diuretik *loop* ginjal yang dimediasi oleh prostaglandin, termasuk peningkatan ekskresi natrium, aliran darah ginjal, dan aktivitas renin plasma. Tidak ada intervensi klinis yang umumnya diperlukan, tetapi kemungkinan interaksi potensial harus dipertimbangkan pada pasien dengan asites yang diobati dengan *loop diuretik* dan produk terkait salisilat atau salisilat [16]. Untuk manajemennya dilakukan pemantauan tekanan darah pada saat pemberian kedua obat ini [20]. Selanjutnya penggunaan ketorolak bersama aspirin dimana kombinasi ini dapat meningkatkan resiko efek samping yang serius seperti gagal ginjal dan toksisitas gastrointestinal termasuk peradangan, pendarahan, ulserasi dan perforasi kerongkongan, lambung atau usus. Penggunaan ketorolak bersamaan dengan NSAID lain atau aspirin dianggap kontraindikasi [16]. Interaksi antara ketorolak dan NSAID dapat dikurangi dengan memberi jarak ketika minum obat serta minum obat ini dengan makanan dapat mengurangi resiko efek samping saluran pencernaan [21].

Tabel 6. Pada penelitian ini level kemaknaan klinis dikategorikan berdasarkan tingkat keparahan interaksi dimana tingkat keparahan *major* mempunyai efek yang berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen. Tingkat keparahan *moderate* dapat menyebabkan kemungkinan terjadinya penurunan status klinis pasien sedangkan tingkat keparahan *minor*, efek yang ditimbulkan tidak mengganggu atau terlihat secara signifikan sehingga tidak perlu adanya terapi tambahan [17]. Berdasarkan gambar 4.6 terlihat bahwa interaksi obat berdasarkan level kemaknaan klinis yang paling banyak terjadi yaitu pada tingkat keparahan moderate (75.86%), kemudian diikuti oleh tingkat keparahan minor (13.80%) dan tingkat keparahan mayor (10.34%).

Pada interaksi obat dengan tingkat keparahan minor yaitu kombinasi antara captopril-amlodipine sebanyak 3 kasus. Dimana kombinasi kedua golongan antihipertensi ini dapat menimbulkan peningkatan efek hipotensi. Hal ini terjadi karena kedua golongan obat antihipertensi ini menurunkan tekanan darah dengan cara menurunkan resistensi perifer [22]. Amlodipine berikatan pada kanal tipe L kemudian menghambat masuknya Ca^{2+} ke dalam sel yang menyebabkan relaksasi otot polos arteriolar sehingga menurunkan resistensi perifer total. Captopril menurunkan tekanan darah dengan cara memblokir fungsi sistem RAA, dimana obat golongan ACEI ini

menekan efek vasokonstriksi angiotensin II dalam susunan pembuluh darah sehingga mengurangi resistensi perifer total dalam darah. Meskipun penggunaan kombinasi obat ini relatif aman, tetap harus dilakukan pemantauan terhadap tekanan darah sistemik terutama selama satu hingga tiga minggu pertama terapi [22]. Selanjutnya pada penggunaan ranitidine-ketorolac sebanyak 2 kasus.



Gambar 6. Interaksi Obat Berdasarkan Level Klinis

Penggunaan ketorolac dan ranitidine secara bersamaan dapat menimbulkan aksi terapeutik ketorolac berubah. Antagonis H₂ dapat mengubah disposisi obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), yang mengakibatkan peningkatan atau penurunan konsentrasi plasma. Dimana mekanismenya berhubungan dengan penghambatan metabolisme, perubahan pH lambung yang menurunkan absorpsi, dan/atau penurunan eliminasi urin. Begitu juga untuk penggunaan ranitidine-nifedipine, dimana interaksi obat ini menyebabkan terjadinya peningkatan efek nifedipine dengan mekanisme yang tidak dapat ditentukan. Penatalaksanaan untuk obat ini dilakukan dengan monitoring pasien untuk perubahan efek nifedipine ketika diberikan, tidak dilanjutkan atau pengaturan dosis, ranitidine atau nifedipine [17]. Monitoring dapat dilakukan dengan memantau tekanan darah dan denyut jantung pasien [23].

Interaksi dengan tingkat keparahan moderate ditemukan pada penggunaan obat furosemide-omeprazole sebanyak 8 kasus. Penggunaan furosemide bersama omeprazole dapat menyebabkan kondisi yang disebut hipomagnesemia atau kadar magnesium dalam darah rendah. Obat yang dikenal sebagai inhibitor pompa proton termasuk omeprazole dapat menyebabkan hipomagnesemia bila digunakan dalam waktu lama dan resiko dapat meningkat bila dikombinasikan dengan diuretik atau agen lainnya yang dapat menyebabkan kehilangan magnesium, salah satunya furosemide [16]. Pada kasus yang parah, hipomagnesemia dapat menyebabkan irama jantung yang tidak teratur, palpitasi, kejang otot, tremor dan kejang. Pada sekitar 25% kasus hipomagnesia terkait PPI yang ditinjau oleh FDA, kondisi tersebut tidak sembuh dengan suplementasi magnesium saja tetapi juga memerlukan penghentian PPI. Diperlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk menggunakan obat ini dengan aman [16]. Selanjutnya penggunaan candesartan-alprazolam sebanyak 6 kasus. Pemberian alprazolam bersama dengan antihipertensi dan agen hipotensi lainnya, khususnya vasodilator dan alpha-blocker, dapat menyebabkan efek aditif pada tekanan darah dan ortostatis efek samping dari kedua obat ini seperti sakit kepala,

pusing, pingsan, dan/atau perubahan danyut nadi atau detak jantung. Efek samping ini dapat terlihat pada awal pengobatan, setelah peningkatan dosis atau ketika pengobatan dimulai kembali setelah pemberhentian. Dilakukan monitoring seperti pemantauan yang ketat untuk perkembangan hipotensi selama pemberian kedua obat ini [16]. Kemudian penggunaan ceftriakson-furosemide sebanyak 6 kasus. Penggunaan furosemide atau mungkin golongan obat *loop diuretik* lain dengan beberapa antibiotik golongan sefalosporin berpotensi menyebabkan nefrotoksik, terutama penggunaan antibiotik sefalosporin dosis tinggi baik melalui intravena maupun oral. Furosemide terbukti meningkatkan konsentrasi plasma dan mengurangi klirens kreatinin dari beberapa antibiotik golongan sefalosporin [16]. Penggunaan kedua obat ini harus hati-hati dan direkomendasikan untuk monitoring fungsi ginjal dengan menghitung nilai laju filtrasi glomerulus terutama pada dosis tinggi, geriatri, maupun pasien dengan gangguan ginjal. Untuk menghindari kejadian interaksi obat, disarankan untuk member jeda pemberian furosemide 3 hingga 4 jam sebelum golongan sefalosporin [19].

Interaksi dengan tingkat keparahan *major* ditemukan pada penggunaan obat captopril-candesartan sebanyak 3 kasus. Penggunaan captopril bersama dengan candesartan dapat meningkatkan resiko efek samping seperti hiperkalemia, hipotensi, sinkop dan disfungsi ginjal karena efek aditif atau sinergis pada sistem renin-angiotensin. Kebanyakan pasien yang menerima kombinasi tidak memperoleh manfaat tambahan dibandingkan monoterapi. Namun, jika kombinasi tersebut dianggap perlu secara medis, maka dilakukan pemantauan yang ketat terhadap elektrolit serum, tekanan darah dan disfungsi ginjal [16]. Selanjutnya tiaryt (amiodaron) dan furosemide. Amiodaron dapat memperpanjang interval QT terkait dosis. Secara teoritis, pemberian bersama dengan agen yang dapat menghasilkan hipokalemia dan/atau hipomagnesemia seperti furosemide dapat menyebabkan peningkatan resiko aritmia ventrikel. Pemberian amiodaron bersama obat-obat yang dapat menyebabkan gangguan kalium dan/atau magnesium umumnya harus dihindari [16]. Untuk managemennya yaitu dengan menghentikan penggunaan amiodaron dan mengganti furosemide dengan bisoprolol. Bisoprolol adalah jenis obat penghambat beta (*beta blocker*) yang tidak hanya menurunkan tekanan darah tinggi saja, namun fungsinya bisa digunakan untuk membantu mencegah stroke, serangan jantung, dan penyakit ginjal. Pada studi CIBIS-2 dikemukakan bahwa selain menurunkan angka mortalitas, bisoprolol juga menurunkan kejadian mati mendadak. Pada keadaan aritmia, β -blockers bekerja melalui berbagai mekanisme. Pada aritmia supra-ventrikular dan ventrikular, β -blockers menghambat denyutan atrium ektopik, memperlambat nodus atrioventrikular, dan mengurangi laju ventrikel [24]. Berdasarkan Obat dengan tingkat keparahan *major* lainnya yaitu penggunaan tiaryt (amiodaron) dan ondansetron. Dimana penggunaan amiodaron bersama ondansetron dapat meningkatkan risiko irama jantung yang tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang. Namun kondisi ini sangat rentan pada pasien yang memiliki kondisi jantung yang disebut *long QT syndrome*, penyakit jantung lainnya, kelainan konduksi, atau gangguan elektrolit. Pemberian bersama agen antiaritmia kelas IA seperti quinidine atau kelas III seperti amiodaron dengan obat lain yang dapat memperpanjang interval QT seperti ondansetron, sebaiknya dihindari kecuali jika manfaat lebih besar dari pada risikonya. Perhatian dan pemantauan klinis direkomendasikan jika penggunaan bersama diperlukan [16].

4. Kesimpulan

Berdasarkan uraian diatas, diketahui bahwa masih cukup banyak pasien mengalami permasalahan interaksi obat. Oleh karena itu diperlukan perhatian yang cukup dalam penggunaan obat-obatan pada pasien gagal ginjal kronik. Pemantauan atau *follow-up* pengobatan penting dilakukan dalam kondisi ini untuk meminimalkan *outcome* yang buruk terutama obat yang terapinya dapat meningkat atau menurun jika digunakan secara bersamaan. Interaksi obat yang dapat mempengaruhi hasil laboratorium mungkin dapat diterima jika tidak berdampak signifikan secara klinis. Dengan demikian diperlukan kolaborasi interprofesional dalam mengoptimalkan terapi dengan melibatkan dokter, apoteker, perawat dan seluruh tim kesehatan yang menangani pasien. Serangkaian peran tersebut dapat meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan terhadap pasien dan dapat mencapai *outcome* terapi yang optimal.

Referensi

- [1] World Health Organization. 2018. *Deafness And Hearing Loss*. [Cited 2018 Januari 4], Available From : [Http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Fs300/En/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/)
- [2] World Health Organization. 2013. *A Global Brief On Hypertension: Silent Killer*. Global Public Health Crisis. [Http://Apps.Who.Int/Iris/Bitstream/10665/79059/1/Who_Dco_Whd_2013.2_Eng.Pdf?Ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/who_dco_whd_2013.2_eng.pdf?ua=1) - Diakses Oktober 2017.
- [3] [Fransisca, Kristiana. 2011. *Waspadalah 24 Penyebab Ginjal Rusak*. Jakarta: Penerbit Cerdas Sehat.](#)
- [4] [RiskeDas, 2018. *Riset Kesehatan Dasar*, Jakarta: Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Ri.](#)
- [5] [O'callaghan, Chris, A. 2009. *At A Glance sistem Ginjal*. Edisi Kedua. Jakarta: Erlangga.](#)
- [6] [National Kidney Foundation \[Internet\]. 2016. *About Chronic Kidney Disease; 2016* \[Dikutip 29 Jan 2017\]; \[1 Halaman\]. Diambil Dari: <https://www.kidney.org/kidneydisease/aboutckd>. New York, Us: Nkf.](#)
- [7] Hladunewich MA. 2017. *Chronic Kidney Disease and Pregnancy*. Semin Nephrol. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.005>.
- [8] Hartono, A. 2013. *Prinsip Diet Penyakit Ginjal*. Jakarta: Arcan.
- [9] Pranandari Restu dan Woro Supadmi. 2015. *Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik di Unit Hemodialisis Rsud Wates Kulon Progo*. Majalah Farmaseutik. 2015;11(2):316-320. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v11i2.24120>.
- [10] Tedla F.M., Brar A., Browne R. and Brown C., 2011, *Hypertension in Chronic Kidney Disease: Navigating the Evidence*, International Journal of Hypertension, United States of America. <https://doi.org/10.4061%2F2011%2F132405>.
- [11] NFK-KDOQI, 2013. *Clinical Practice Guidelines On Hypertension And Antihypertensive Agents In Chronic Kidney Disease*, Guideline 12. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.003>.
- [12] [Harold, J. 2010. *Renal Disease. Dalam Pathophysiology Of Disease*, Editor McPhee S.J, Ganong W.F. CHAPTER 16TH. NEW YORK: Mc-Graw Hill.](#)
- [13] Subekti, I., 2014. *Neuropati Diabetik*. In: S. Setiati. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI*. Jakarta: Interna Publishing, pp. 2395-9.

- [14] [Wells, G. Barbara., Dipiro, Joseph. T., Schwinghammer, Terry. L., Dipiro, Cecily. V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. New York: Mcgraw Hill.](#)
- [15] Fransisca, Kristiana. 2011. *Waspadalah 24 Penyebab Ginjal Rusak*. Jakarta: Penerbit Cerdas Sehat.
- [16] Drugs.com. 2021. *Drug Interactions Checker*. Tersedia (https://www.drugs.com/drug_interactions.html).
- [17] [Tatro, DS. 2015. *Drug Interaction Fact 2015: the authority on drug interactions*. By Wolters Kluwer Health, Inc.](#)
- [18] [Claire L Preston. 2011. *Stockley's Drug Interactions 11 Edition*. Pharmaceutical Press. United States.](#)
- [19] Baxter, Karen., 2012, *Stockley 's Drug Interactions – Pocket Compani*. K. Baxter, ed., London: Pharmaceutical Press. <https://doi.org/10.3163%2F1536-5050.99.2.016>.
- [20] [Lexicomp. 2018. *Wolters kluwer clinical drug information : interact*. Woltres kluwer company.](#)
- [21] Shibata K, Akagi Y, Nozawa N, Shimomura H, Aoyama T. 2017. *Influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs on aspirin's antiplatelet effects and suggestion of the most suitable time for administration of both agents without resulting in interaction*. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. <https://doi.org/10.1186%2Fs40780-017-0078-7>.
- [22] Philip Masson, Webster, Angela C, Evi V Nagler, Rachael L Morton. 2017. *Chronic Kidney Disease*. The Lancet. Elsevier Ltd, 389(10075), pp. 1238– 1252. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- [23] [Anderson, E. T., & McFarlane, J. 2011. *Community as Partner: Theory and Practice in Nursing \(6th ed.\)*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins.](#)
- [24] [Opie LH, Horowitz JD. 2009. *B-blocking agents*. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the Heart \(Seventh Edition\)*. Philadelphia: Elsevier Saunders.](#)