

KAJIAN KEAMANAN ANTIHIPERTENSI PASIEN GAGAL GINJAL KRONIK LANJUT USIA DI UNIT HEMODIALISA RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Ndaru Setyaningrum, I Dewa Putu Pramantara

ABSTRACT : The growth of elderly population increase fastest among the other age group. The elderly population been related to decrease renal function and other comorbidity as consequence of aging. The aim of this study is to know how about adverse drug reaction (ADR) and potential interaction of antihypertension drug in chronic kidney disease patient. This is a descriptive study about elderly patient with chronic kidney disease on period October 22th 2012 – January 22th 2013. This study use Naranjo scale to evaluate ADR and Tatro Drug Interactions Fact to evaluate potential drug interaction. There were 38 subjects analized, age < 70 years old (24 patients) and ≥ 70 years old (14 patients); gender men (26 patients) and women (12 patients); duration hemodialysis < 8 months (8 patients) and ≥ 8 months (30 patients); comorbidity DM (23 patients) and non DM (15 patients). There were probable ADR 4 events (10,8%) consist of nifedipine (2 events), lisinopril (1 event) and captopril (1 event). There were 14 events (37,8%) potential drug interactions consist of minor interaction (12 events) 32,4% and major interaction (2 events) 5,4%. This study show that there were actual probable ADR 10,8% and potential drug interaction 37,8%.

Keyword : ADR, drug interaction, elderly, CKD

ABSTRAK : Pertumbuhan populasi lanjut usia secara global meningkat paling cepat diantara kelompok usia lain. Populasi lanjut usia berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal dan berbagai komorbiditas akibat proses penuaan. Penelitian ini bertujuan mengetahui kejadian efek samping obat (ESO) dan potensial interaksi obat (IO) antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronik (GGK). Penelitian ini merupakan penelitian dekriptif terhadap pasien gagal ginjal kronik lanjut usia periode 22 Oktober 2012 – 22 Januari 2013. Kajian efek samping obat menggunakan skala Naranjo dan Interaksi Obat Tatro untuk mengkaji interaksi obat potensial. Karakteristik 38 subjek penelitian usia < 70 tahun (24 pasien) dan ≥ 70 tahun (14 pasien); jenis kelamin pria (26 pasien) dan wanita (12 pasien); lama hemodialisis < 8 bulan (8 pasien) dan ≥ 8 bulan (30 pasien); penyerta DM (23 pasien) dan non DM (15 pasien). Kajian efek samping obat ditemukan 4 kejadian efek samping obat kategori probable terdiri dari nifedipin (2 kejadian), lisinopril (1 kejadian) dan captopril (1 kejadian). Interaksi obat potensial ditemukan 37,8% terdiri dari interaksi minor 12 kejadian (32,4%) dan interaksi mayor 2 kejadian (5,4%). Penelitian ini tidak menunjukkan ditemukan efek samping aktual kategori probable 10,8% dan interaksi obat potensial 37,8%.

Kata kunci : ESO, interaksi obat, lanjut usia, GGK

Correspondence:

Ndaru Setyaningrum
Program Studi Profesi Apoteker FMIPA UII Yogyakarta

**Ndaru Setyaningrum¹,
I Dewa Putu Pramantara²**

1. Program Studi Profesi
Apoteker FMIPA UII
Yogyakarta
2. RSUP Dr. Sardjito
Yogyakarta

Email:
ndaru.fazila@gmail.com.
No telpon: -

Pendahuluan

Pertumbuhan populasi lanjut usia secara global meningkat paling cepat diantara kelompok usia lain. Jumlah penduduk lanjut usia di negara maju diperkirakan mencapai 30% dari keseluruhan populasi pada tahun 2050 (Nobili, dkk., 2011). Seiring dengan peningkatan jumlah populasi lanjut usia maka prevalensi penyakit kronik berhubungan dengan usia seperti hipertensi dan penyakit ginjal kronik juga meningkat (Fischer dan O'Hare, 2010). Beberapa studi menyatakan bahwa prevalensi penyakit ginjal kronik meningkat seiring dengan jumlah usia (Qiu-Li Zhang dan Rothenbacher, 2008; Stevens, dkk., 2010).

Pasien dengan gangguan fungsi ginjal sering mengalami perubahan parameter farmakokinetik seperti absorpsi obat, distribusi, ikatan protein, metabolisme dan ekskresi obat melalui ginjal (Hassan, dkk., 2009). Keadaan pasien lanjut usia dengan gagal ginjal kronik berisiko tinggi mengalami masalah berhubungan dengan pengobatan (Hajjar, dkk., 2007).

Penelitian oleh Hassan, dkk., (2010) menemukan kejadian *adverse drug event* sebesar 159 kasus pada 122 pasien (40,7%) penyakit ginjal kronik di rumahsakit. Penelitian oleh Joshua, dkk., (2007) menemukan spektrum utama *adverse drug reactions* (ADRs) pasien gangguan fungsi ginjal antara lain gagal ginjal akut(22%), hipo/hiperglikemia (13%), supresi sumsum tulang (5%) dan gangguanhepar (4%).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi kejadian efek samping obat dan interaksi obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronik lanjut usia di Unit Hemodialisis RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan pengambilan data

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

No	Karakteristik pasien	Kategori	Jumlah (N total = 38 pasien)	Persentase (%)
1	Usia	60 – 69 th	24	63,16
		≥ 70 th	14	36,84
2	Jenis kelamin	Laki – laki	26	68,42
		Perempuan	12	31,58
3	Lama HD	< 8 bulan	8	21,05

dilakukan secara prospektif. Pemilihan sampel dilakukan secara *accidental sampling* terhadap pasien gagal ginjal kronik lanjut usia di Unit Hemodialisis RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 22 Oktober 2012 sampai 22 Januari 2013.

Setiap subjek uji ditelusur data profil pengobatan sesuai rekam medis kemudian dilakukan wawancara dan pengisian kuesioner. Hasil pengumpulan data kemudian dilakukan kajian keamanan penggunaan antihipertensi untuk mengetahui persentase efek samping dan interaksi obat.

Pengolahan dan analisis data

Pengolahan data profil pengobatan dilakukan dengan mengelompokkan pengobatan berdasarkan indikasi dan penyakit pasien. Selanjutnya jenis obat antihipertensi dilakukan kajian keamanan meliputi interaksi obat antara antihipertensi dengan obat lain yang digunakan dan efek samping obat menggunakan skala Naranjo untuk mengidentifikasi kejadian merugikan akibat penggunaan obat. Hasil penilaian Naranjo kemudian diklasifikasikan menurut skor dengan ketentuan *definite* (skor ≥ 9), *probable* (skor 5 – 8), *possible* (skor 1 – 4) dan *doubtful* (skor 0).

Untuk mengkaji interaksi obat dilakukan studi literatur kemudian derajat interaksi diklasifikasikan berdasarkan kemaknaan klinis terbagi menjadi 3 kategori antara lain *major*, *moderate* dan *minor*. Suatu interaksi obat disebut *major* jika interaksi obat bermakna klinis negatif secara signifikan sehingga penggunaan bersama obat harus dihindari. Sedangkan *moderate* bermakna secara sedang bermakna klinis sehingga pada kondisi tertentu penggunaan bersama obat perlu dihindari. Merupakan kategori *minor* jika interaksi obat minimal bermakna klinis dengan resiko minimal.

Hasil dan Pembahasan

1. Karakteristik Subjek Penelitian

		≥ 8 bulan	30	78,95
4	Penyakit penyerta	DM	23	60,53
		Non DM	15	39,47

Keterangan :

HD : hemodialisis; DM : diabetes melitus

Penelitian ini menunjukkan usia kurang dari 70 tahun lebih dominan mengalami gagal ginjal kronik. Hasil ini sesuai dengan Stevens, dkk. (2010) bahwa usia rata – rata pasien menjalani dialisis adalah 65 tahun dan kelompok usia dengan perkembangan jumlah dialisis paling cepat adalah di atas 75 tahun. Berdasarkan penelitian ini jenis kelamin laki – laki juga lebih dominan dibandingkan perempuan. Hasil ini sesuai dengan Silbiger dan Neugarten (2008) bahwa nefropati membran dan penyakit ginjal kronis lebih rentan pada pria dibandingkan wanita.

Tabel 2. Profil pengobatan hipertensi

No	Profil obat	Jumlah (N)	Persen (%)
1	ARB + CCB + loop diuretik	20	52,63
2	ARB + loop diuretik	5	13,16
3	ARB + CCB	4	10,53
4	ACEI + CCB + loop diuretik	2	5,26
5	ARB + B-bloker + loop diuretik	1	2,63
6	ARB + B-bloker + CCB + loop diuretik	1	2,63
7	Loop diuretik saja	2	5,26
8	ARB saja	1	2,63
9	CCB saja	1	2,63
10	Tanpa terapi farmakologi	1	2,63
Total		38	100

Keterangan : ARB (*Angiotensin Receptor Bloker*); CCB (*Calcium Channel Blocker*); ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*); B-bloker (*Beta bloker*).

ACE inhibitor dan ARB memiliki beberapa manfaat potensial untuk pasien gagal ginjal kronik dengan komorbiditas. Golongan obat tersebut menurunkan progresivitas gagal ginjal disertai diabetes maupun tanpa diabetes. Selain itu kedua golongan obat mampu menurunkan proteinuria sebagai kondisi yang menyertai gagal ginjal. Selain itu efek ACE inhibitor maupun ARB bermanfaat mencegah penyakit jantung

2. Profil Pengobatan Antihipertensi

Pemilihan antihipertensi harus mempertimbangkan kondisi komorbiditas, farmakokinetik, dan efek hemodinamik. Secara umum antihipertensi pada sistem renin-angiotensin-bloker, beta bloker, dan calcium channel bloker memberikan efikasi hampir mirip pada pasien dialisis. Rekomendasi pemilihan antihipertensi secara umum didasarkan atas efikasi penurunan tekanan darah, farmakokinetik selama dialisis dan antar waktu dialisis, profil efek samping, efek kardioprotektif dan efek non-kardiovaskular pada pasien dengan komorbiditas (Ekart, dkk., 2011).

pada pasien risiko tinggi (NKF-KDOQI, 2005).

3. Kejadian Efek Samping Obat Antihipertensi

Sebagian besar studi menunjukkan prevalensi kejadian tidak dikehendaki akibat efek samping obat lebih tinggi pada pasien lanjut usia dibandingkan pasien dewasa (Mandavi, dkk., 2012). Suatu studi menunjukkan kejadian efek samping obat pada pasien dialisis sebesar 20,7% dari keseluruhan masalah berhubungan dengan pengobatan (Manley, dkk., 2003).

Selama penelitian ditemukan kejadian efek samping obat kategori *probable* untuk nifedipin, lisinopril dan

captopril. Makna *probable* ADR menurut Naranjo, dkk., (1981) antara lain merupakan kejadian *reasonable* dan telah diakui akibat paparan obat tetapi tidak dapat dijelaskan secara kuat oleh karakteristik status klinis pasien.

Selama penelitian terdapat keterbatasan dalam menentukan jawaban terhadap beberapa poin Naranjo. Hal ini disebabkan peneliti tidak melakukan penelusuran terkait

kadar obat dalam darah. Peneliti juga tidak melakukan intervensi dengan cara pemberian plasebo kepada pasien atau menguji efek dosis terhadap kejadian ADR. Oleh karena itu beberapa poin pertanyaan diberi skor 0 (tidak tahu). Sehingga hasil kemaknaan *probable* ADR kemungkinan dapat berupa *definitely* ADR dengan melakukan penelusuran data secara lebih baik.

Tabel 3. Kejadian efek samping obat

Pasien no.	Obat yang dicurigai	Manifestasi ADR	Analisis naranjo	Jumlah kejadian	Persentase (%)
4, 32	Nifedipin	Lemas	<i>Probable ADR</i>	2	5,4
11	Lisinopril	Batuk	<i>Probable ADR</i>	1	2,7
22	Captopril	Batuk	<i>Probable ADR</i>	1	2,7
Total kejadian efek samping obat				4	10,8

4. Kejadian Interaksi Obat

Tabel 4. Persentase tingkat kemaknaan kajian interaksi obat

Tingkat kemaknaan	Jenis interaksi obat	Jumlah tiap kejadian	Jumlah	Persentase (%)
1	Furosemid vs digoksin	1	1	2,7
2	Diltiazem vs HMG-CoA reduktase	1	1	2,7
3	ACEI vs furosemid	2	2	5,4
4	Diltiazem vs insulin	2	3	8,1
	Alopurinol vs ACEI	1		
5	Furosemid vs aspirin	5	7	18,9
	Nifedipin vs ranitidin	1		
	Nifedipin vs omeprazol	1		
Total kejadian interaksi obat kajian literatur			14	37,8
Jumlah subjek penelitian			38	100

Sebagian besar interaksi obat merupakan tingkat kemaknaan 3, 4 dan 5 sehingga sebagian besar tidak membutuhkan manajemen khusus dalam pengatasan interaksi obat. Namun kejadian interaksi obat dengan tingkat kemaknaan 1 dan 2 dengan total 2 kejadian (5,4%) perlu diwaspadai dengan perhatian khusus terhadap risiko keamanan pasien.

Selama penelitian tidak ditemukan data pencatatan kejadian interaksi obat secara aktual maupun potensial. Kejadian interaksi obat tidak dicatat kemungkinan pasien memang tidak

mengalami interaksi obat aktual. Namun jika pasien mengalami kejadian interaksi obat aktual tetapi tidak dilakukan pencatatan tentu hal ini merugikan pasien dan tidak dapat digunakan sebagai sarana peringatan pada pemberian kombinasi obat sejenis untuk pasien lain.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan kejadian efek samping obat sebesar 10,8% dan interaksi obat potensial sebesar 37,8%.

Daftar Pustaka

1. Ekart, R., Sebastjan Bevc, S., Hojs, R., 2011, Blood Pressure and Hemodialysis. www.intechopen.com, diakses tanggal 10 April 2013.
2. Fischer, M.J., dan O'Hare, A.M., 2010, Epidemiology of hypertension in the elderly with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. Jul;17(4):329-40.
3. Hajjar, E.R., Cafiero, A.C., Hanlon, J.T., 2007, Polypharmacy in Elderly Patients. *AmJ Geriatr Pharmacother*;5:345-351.
4. Hassan, Y., Al-Ramahi, R.J., Aziz, N.A., Ghazali, R., 2009, Review Article: Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease. *Ann Acad Med Singapore*;38:1095-103.
5. Hassan, Y., Al-Ramahi, R.J., Aziz, N.A. & Ghazali, R. (2010). Adverse drug events in hospitalized patients with chronic kidney disease. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 48 – No. 9/2010 (571-576).
6. Joshua, L., Devi, P.D. & Guido, S. (2007). Adverse drug reactions in nephrology ward inpatients of a tertiary care hospital, *India Journal of Medical Science*, Vol.61, No 10, p.562-569.
7. Mandavi, D'Cruz, S., Sachdev, A., Tiwari, P., 2012, Adverse drug reactions & their risk factors among Indian ambulatory elderly patients. *Indian J Med Res*;136,pp 404-410.
8. Manley, H.J., Drayer, D.K., Muther, R.S., 2003, Research article Open Access Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrology* ;4:10.pp 1-7.
9. Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Robert, E.A., dkk., 1981, A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther*;30(2).pp 239-245.
10. National Kidney Foundation: K/DOQI, 2005, Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classifications & Stratification, *Am J Kidney Dis*, 39 (suppl 1).
11. Nobili, A., Garattini, S., Mannucci, P.M., 2011, Review: Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *Journal of Comorbidity*;1:28-44.
12. Silbiger, S., dan Neugarten, J., 2008, Gender and human chronic renal disease. *Gend Med.*;5 Suppl A:S3-S10.
13. Stevens, L.A., Li, S., Wang, C., Huang, C., Becker, B.N., Bombard, A.S., dkk., 2010, Prevalence of CKD and Comorbid Illness in Elderly Patients in the United States: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 55(3), Suppl 2. March: pp S23-S33.
14. Tatro, D.S., 2011, Drug Interactions Fact : The authority on drug interactions. Wolter Kluwer Health Facts & Comparisons.
15. Zhang, Q., dan Rothenbacher, D., 2008, Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*.8:117.