

Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Diuretik pada Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Dirawat Inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Evaluation of Diuretic Rationality on Chronic Renal Failure Inpatient at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

A.F.Muti¹, U.Chasanah²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional
Jl. M. Kahfi II, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan

Email: afmuti@yahoo.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang

ABSTRAK

Gagal Ginjal Kronik (GGK) adalah kerusakan ginjal atau laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 ml/menit/1,73m² selama tiga bulan atau lebih, yang dapat berkembang menjadi Gagal Ginjal Terminal (GGT). Ekspansi volume cairan ekstraseluler umum terjadi pada pasien GGK dan merupakan penyebab penting terjadinya hipertensi. Diuretik adalah salah satu obat antihipertensi yang sering diresepkan pada pasien GGK. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pola penggunaan dan rasionalitas terapi diuretik pada pasien GGK yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2011. Metode penelitian adalah non eksperimental deskriptif dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif terhadap catatan medik pasien GGK yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis data dilakukan secara kuantitatif terhadap rasionalitas obat meliputi ketepatan indikasi, ketepatan obat, ketepatan pasien, dan ketepatan dosis berdasarkan standar NKF-K/DOQI dan literatur terkait lainnya. Pola penggunaan diuretik menunjukkan bahwa diuretik yang digunakan pada 45 kasus yang dievaluasi adalah furosemid (91.11%) dan kombinasi furosemid-spiroolakton (2.22%). Evaluasi rasionalitas penggunaan diuretik menunjukkan bahwa 42 kasus dari 45 kasus yang dievaluasi termasuk tepat indikasi (93.33%), 41 kasus termasuk tepat obat (91.11%) dari 42 kasus termasuk tepat indikasi, 41 kasus termasuk tepat pasien (100%) dari 41 kasus termasuk tepat obat, dan 41 kasus yang termasuk tepat dosis (100%) dari 41 kasus termasuk tepat pasien.

Kata Kunci: Gagal Ginjal Kronik, Evaluasi, Diuretik

ABSTRACT

Chronic renal failure (CRF) is defined as kidney damage or a GFR (Glomerular Filtration Rate) < 60 mL/min/1,73 m² for at least 3 months that is progressive to terminal renal failure. Extracellular volume expansion is common in CRF and is an important cause of hypertension. Diuretic is one of antihypertensive agent that frequently prescribed to CRF patients. The objectives of this research are to know the pattern of diuretic and to evaluate diuretic rationality on CRF inpatient at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang in 2011. This study is nonexperimental study using descriptive design; samples are obtained retrospectively from the medical record of the CRF patients based on inclusion criteria. The data were quantitatively analyzed for the diuretic rationality which is including the appropriateness in indication, drug, patient, and dosage based on the standard of NKF-K/DOQI 2004 and another related literature. The pattern of diuretic usage in 45 cases are furosemide (91.11%) and furosemide-spiroolactone combination (2.22%). The evaluation of diuretic rationality on CRF inpatient at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang in 2011 indicate that 42 cases from 45 evaluated cases are appropriate in indication (93,33%); from 42 cases which are appropriate in indication, 41 cases are appropriate in drug (91.11%); from 41 cases which are appropriate in drug, 41 cases are appropriate in patient (100,00%); and from 41 cases which are appropriate in patient, 41 cases are appropriate in dosage (99,43%).

Keywords : Chronic Renal Failure, Evaluation, Diuretic

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia yang mempengaruhi lebih dari 50 juta orang dan lebih dari satu juta di antaranya menerima terapi pengganti ginjal. Saat ini diperkirakan gagal ginjal kronik terjadi pada sekitar 11% populasi di Amerika Serikat. Prevalensi dari gagal ginjal yang diterapi dengan dialisis atau transplantasi diperkirakan akan meningkat dari 453.000

Sainstech Farma Vol. 9 No.2, Juli 2016

pada tahun 2003 menjadi 651.000 pada tahun 2011 (NKF-K/DOQI, 2007).

Gagal ginjal kronik ditandai oleh perburukan fungsi ginjal secara progresif yang menyebabkan kerusakan struktural yang irreversibel dari nefron. Secara spesifik, gagal ginjal kronik didefinisikan sebagai kerusakan ginjal dengan normal atau penurunan ringan dari *Glomerular Filtration Rate* (GFR) atau GFR < 60 ml/min/1,73 m² selama sedikitnya tiga bulan dengan atau

tanpa penanda kerusakan ginjal. Penanda kerusakan ginjal ditunjukkan dengan adanya kelainan patologik, kelainan dalam tes darah dan urin serta kelainan radiologis. Adanya protein dalam urin merupakan penanda (*marker*) yang sensitif dan dapat mendeteksi kerusakan ginjal secara dini (Hudson & Johnson, 2005). Ketika GFR semakin turun ke level yang rendah, ginjal tidak dapat mengekskresikan garam dan air secara adekuat. Oleh karena itu, umumnya terjadi retensi cairan ekstraseluler yang dimanifestasikan sebagai edema baik perifer, pulmonal maupun asites. Hipertensi yang tergantung volume terjadi pada sekitar 80% pasien gagal ginjal kronik dan semakin sering terjadi seiring dengan semakin menurunnya GFR (Marriot & Smith, 2003).

Secara umum, terapi diuretik pada gagal ginjal kronik digunakan untuk mengontrol ekspansi cairan ekstraseluler dan juga karena efeknya yang dapat menurunkan tekanan darah. Obat ini dapat meningkatkan efek dari *ACE Inhibitor* (ACEI), *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) atau agen antihipertensi lainnya. Oleh karena itu, standar dari NKF-K/DOQI merekomendasikan diuretik dalam kombinasi dengan ACEI atau ARB untuk penyakit ginjal diabetik dan penyakit ginjal nondiabetik. Selain itu, diuretik juga dapat digunakan dalam kombinasi dengan obat antihipertensi lainnya pada pasien transplantasi ginjal (NKF-K/DOQI, 2004).

Terdapat berbagai pertimbangan penggunaan obat pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal. Pertimbangan tersebut antara lain adanya penurunan ekskresi obat lewat ginjal sehingga berpotensi menimbulkan peningkatan konsentrasi obat dalam darah. Idealnya, dosis obat yang diberikan perlu disesuaikan dengan indeks fungsi ginjal atau GFR penderita (Brater & Hall, 2000). Selain itu, gangguan ginjal juga diasosiasikan dengan perubahan penting dalam ikatan protein plasma dengan obat. Hal ini disebabkan terjadinya penurunan kadar serum albumin pada gagal ginjal kronik, perubahan struktural dari tempat ikatan, maupun penggantian obat dengan molekul organik yang terakumulasi pada keadaan uremia (Atkinson, 2001).

Penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis juga menarik untuk dievaluasi. Proses hemodialisis dapat menyebabkan hilangnya fraksi beberapa obat. Fraksi obat yang hilang melalui proses hemodialisis dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain kapasitas pengikatan obat dengan albumin (*protein-binding*), kadar hemoglobin, pH darah, adekuasi proses hemodialisis, dan lain-lain. Obat-obat yang mengalami kehilangan fraksi obat selama proses hemodialisis memerlukan penyesuaian dosis (*supplemental dose*) berdasarkan fraksi obat yang hilang tersebut (Shuler *et al.*, 1996). Namun ada juga obat yang tidak memerlukan penyesuaian karena tidak terjadi perpindahan selama proses hemodialisis, misalnya furosemid (McEvoy, 2004).

Berdasarkan pertimbangan tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai evaluasi penggunaan diuretik pada penderita gagal ginjal kronik berdasarkan acuan standar dari NKF-K/DOQI tahun 2004 dan jurnal-jurnal atau literatur lain yang terkait.

Penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (RSSA) berdasarkan pertimbangan bahwa RSUD Dr. Saiful Anwar Malang merupakan rumah sakit terbesar kelas A Pendidikan di Malang.

METODOLOGI PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan pengumpulan data secara retrospektif dan analisis data secara deskriptif analitik.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Catatan Medik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang berdasarkan data rekam medis tahun 2011.

Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis gagal ginjal kronik yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang berdasarkan data rekam medis tahun 2011.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi subyek penelitian adalah pasien gagal ginjal kronik yang diagnosisnya ditegakkan atas dasar klinik, laboratorium dan ultrasonografi, mendapatkan terapi diuretik, memiliki data tekanan darah dan menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang berdasarkan data rekam medis tahun 2011. Kriteria eksklusi subyek penelitian adalah pasien dengan data rekam medis terkait penelitian yang tidak lengkap.

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

1. Rekam medis RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dengan subyek pasien GGK selama tahun 2011.
2. Formulir observasi dan pencatatan data.
3. Standar NKF-K/DOQI tahun 2002 dan 2004, serta jurnal dan buku-buku literatur.

Jalannya Penelitian

Penelitian dilakukan dalam tiga tahap, yaitu:

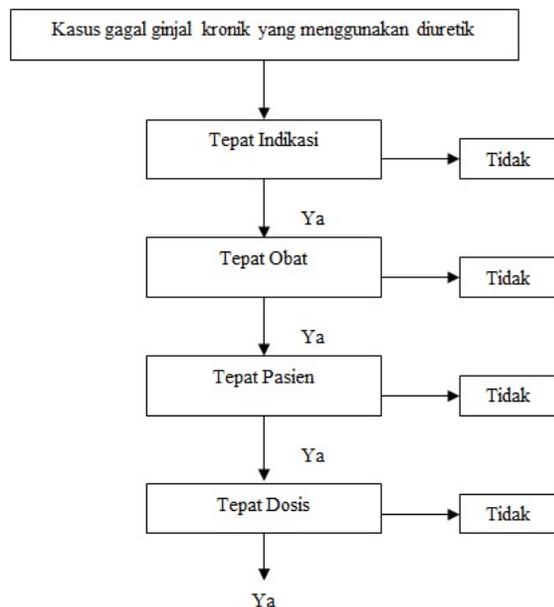
1. Pengumpulan data
Pengumpulan data dimulai dengan pemilihan kartu rekam medis pasien gagal ginjal kronik selama tahun 2011. Data yang diambil meliputi: nama pasien, nomor catatan medik, tempat dan tanggal lahir, umur, jenis kelamin, tanggal masuk rumah sakit, tanggal keluar rumah sakit, diagnosa utama, diagnosa lain (diagnosa penyerta), komplikasi, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium (tekanan darah, kreatinin, edema dan profil elektrolit), dan regimen terapi yang diberikan (nama obat, dosis, durasi, frekuensi pemberian).
2. Pengolahan data
Data pasien diklasifikasikan berdasarkan umur, jenis kelamin, nilai GFR dan tahap gagal ginjal kronik, tekanan darah pada saat masuk rumah sakit, kadar

elektrolit (kalium dan natrium), serta ada atau tidaknya edema.

3. Analisis data

Data yang diperoleh diolah dan dianalisis secara deskriptif berupa:

- Distribusi pasien berdasarkan umur, jenis kelamin, tahap gagal ginjal kronik, tekanan darah, kadar elektrolit (kalium dan natrium), serta edema.
- Pola penggunaan diuretik yaitu gambaran dari penggunaan obat meliputi deskripsi jenis diuretik, kombinasinya dengan antihipertensi lain, dosis, frekuensi, dan cara pemberian yang disajikan dalam tabel.
- Analisis rasionalitas penggunaan diuretik yang meliputi persentase ketepatan indikasi, obat, penderita, dan dosis.



Gambar 1. Alur evaluasi rasionalitas penggunaan diuretik pada pasien gagal ginjal kronik

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subjek Penelitian

A1. Berdasarkan Demografi

Tabel I. Distribusi frekuensi berdasarkan demografi pasien GGK

Demografi		Jumlah	% dari total (n=45)
Jenis kelamin	Laki-laki	21	46.67
	Perempuan	24	53.33
Usia (tahun)	21-30	1	2.22
	31-40	7	15.56
	41-50	11	24.44
	51-60	15	33.33
	≥ 61	11	24.44

Penelitian ini menunjukkan bahwa pada kasus GGK yang menggunakan diuretik, jumlah pasien perempuan lebih banyak dibandingkan jumlah pasien

laki-laki. Faktor perbedaan progresivitas penyakit ginjal yang dapat menjelaskan keterkaitan dengan jenis kelamin antara lain adalah diet, ukuran ginjal dan glomerulus, perbedaan hemodinamik, serta efek langsung dari hormon seksual (Silbiger & Neugarten, 2008).

Jumlah pasien meningkat seiring dengan meningkatnya umur pasien dengan puncaknya pada rentang usia 51-60 tahun. Analisis yang dilakukan NHANES III menyatakan bahwa prevalensi GGK lebih tinggi dengan adanya peningkatan umur, ras kulit hitam, jenis kelamin pria, dan adanya penyakit hipertensi (Joy dkk., 2005). NKF-K/DOQI 2002 juga menyebutkan bahwa prevalensi GGK meningkat berdasarkan umur. Hal tersebut karena seiring dengan peningkatan umur maka terjadi penurunan GFR, serta adanya penyakit yang berhubungan dengan peningkatan umur seperti diabetes dan hipertensi. Menurunnya jumlah pasien GGK pada umur 61-80 tahun kemungkinan disebabkan tingginya angka mortalitas pada kelompok umur tersebut. Penelitian Shlipak dkk. (2005) menyebutkan bahwa angka mortalitas pada pasien GGK yang berumur 65 tahun atau lebih adalah 32 per 1000 orang per tahun.

A2. Berdasarkan Tahap GGK

Tabel II. Distribusi frekuensi berdasarkan tahap penyakit GGK pasien GGK

Tahap GGK	GFR (mL/menit/1,73m ²)	Jumlah	% dari total (n=45)
5	<15	45	100.00

Dalam penelitian ini, nilai GFR dihitung menggunakan rumus MDRD-4 untuk pasien dewasa dan rumus Schwartz untuk anak-anak. Data yang dimasukkan ke dalam rumus MDRD-4 adalah nilai kreatinin serum rata-rata, umur dan jenis kelamin pasien. Penelitian ini menunjukkan bahwa kasus GGK terbanyak merupakan kasus GGK tahap 5, yaitu sebanyak 45 pasien (100.00%).

A3. Berdasarkan Nilai Tekanan Darah

Tabel III. Distribusi frekuensi berdasarkan nilai tekanan darah pasien GGK

Sistolik (mmHg)	Klasifikasi	Jumlah	% dari total (n=45)	Total (%)
120 - 139	Prehipertensi	1	2.22	2.22
140 - 159	Hipertensi stage 1	9	20.00	97.78
≥ 160	Hipertensi stage 2	35	77.78	

Penelitian ini menunjukkan bahwa 44 kasus (97.78%) termasuk kategori hipertensi dan hanya 1 kasus (2.22%) termasuk kategori prehipertensi. Berdasarkan data diatas dapat disimpulkan bahwa hipertensi terjadi pada sebagian besar kasus GGK yang menggunakan diuretik. Survei NHANES III menyebutkan bahwa prevalensi hipertensi pada pasien GGK bervariasi antara 55 % (GFR < 60 mL/menit/1,73

m²) hingga 77 % (GFR < 30 mL/menit/1,73 m²). Sementara itu, penelitian oleh Levin tahun 2003 menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi pada pasien GJK adalah sekitar 87-90%.

Kelainan yang dapat menyebabkan terjadinya hipertensi pada pasien GJK diantaranya adalah hipertensi esensial yang memang telah terjadi sebelumnya pada pasien, kenaikan volume CES, stimulasi sistem renin-angiotensin, dan meningkatnya aktivitas saraf simpatis. Pasien GJK seringkali memerlukan pemberian eritropoietin yang dapat mengakibatkan efek samping hipertensi (NKF-K/DOQI, 2004).

Sebagian besar kasus dalam penelitian ini termasuk kategori hipertensi *stage 2*, yakni 35 kasus (77.78%). Jumlah ini lebih dari tiga kali lipat kasus yang termasuk kategori hipertensi *stage 1* yaitu 9 kasus (20.00%). Peneliti belum menemukan penelitian yang mendukung bahwa hipertensi pada GJK sebagian besar termasuk *stage 2*, namun NKF-K/DOQI menyatakan beberapa penelitian menunjukkan bahwa diperlukan minimal 2 antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah yang diinginkan pada pasien GJK.

A4. Berdasarkan Kadar Natrium dan Kalium

Tabel IV. Distribusi frekuensi berdasarkan kadar natrium dan kalium pasien GJK

	Kadar Elektrolit(mEq/L)	Klasifikasi	Jumlah	% dari total (n=45)	Total (%)
K	2,5 – 2,9	Hipokalemia sedang	1	2.22	15.55
	3 – 3,4	Hipokalemia ringan	6	13.33	
	3,5 – 5	Normal	26	57.78	57.78
	5,1 – 6	Hiperkalemia ringan	8	17.78	26.67
	6,1 – 7	Hiperkalemia sedang	4	8.89	
	> 7	Hiperkalemia berat	0	0	
Na	< 135	Hiponatremia	27	60	60
	135 – 145	Normal	18	40	40
	>145	Hipernatremia	0	0	0

Keseimbangan elektrolit sebagian besar diatur oleh ginjal. Homeostasis dari natrium, kalium, klorida, kalsium, magnesium dan fosfat berubah karena perubahan dalam ekskresi urin yang umumnya terjadi pada pasien GJK. Kelainan keseimbangan elektrolit dan cairan tubuh merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien GJK tahap 3–5. Klasifikasi nilai serum kalium dan natrium di atas adalah berdasarkan literatur *Pharmacotherapy, a Pathophysiological Approach* (Dipiro dkk., 2008).

Jumlah total kasus GJK yang terjadi hipokalemia adalah 7 kasus (15.55%) sedangkan hiperkalemia terjadi pada 12 kasus (26.67%), dan kadar kalium termasuk dalam rentang normal pada 26 kasus (57.78%). Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar kalium pasien GJK sebagian besar mengalami peningkatan dibandingkan kadar normal. Peningkatan kadar serum kalium pasien sebagian besar termasuk

kategori hiperkalemia ringan, yakni 8 kasus (17.78%). Hiperkalemia ringan merupakan gambaran umum pada pasien GJK dan membutuhkan pembatasan diet kalium 2-3 g (50-75 mEq) per hari (Obrador & Pereira, 2002). Keseimbangan kalium secara umum dipertahankan hingga GFR kurang dari 10-20 mL/menit namun hiperkalemia dapat terjadi pada beberapa kondisi seperti konstipasi, peningkatan asupan kalium, peningkatan katabolisme protein, hemolisis, perdarahan, transfusi sel darah merah, asidosis metabolik, dan penggunaan obat-obatan yang menghambat masuknya kalium ke dalam sel atau sekresi kalium di nefron distal. Obat-obatan ini antara lain ACEI, ARB, diuretik hemat kalium, dan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs). Hipokalemia jarang terjadi pada pasien GJK dan biasanya hal ini disebabkan penurunan asupan kalium, penggunaan diuretik yang berlebihan atau kehilangan gastrointestinal (Skorecki dkk., 2005).

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa kadar natrium pada sebagian besar kasus GJK dalam termasuk kategori hiponatremia yakni 27 kasus (60.00%) dan hanya sebagian kecil (18 kasus; 40.00%) yang termasuk kategori normal. Keseimbangan natrium masih tetap normal sampai progresivitas GJK mencapai tahap yang sangat lanjut karena ginjal dapat meningkatkan secara nyata jumlah natrium yang diekskresikan tiap nefron melalui penurunan reabsorpsi tubuli natrium. Kadar natrium serum dapat relatif normal walaupun klirens kreatinin sangat rendah. Pada pasien GJK terjadi gangguan kemampuan memekatkan atau mengencerkan urin yang menyebabkan lebih rentan terhadap hipernatremia dan hiponatremia. Hipernatremia terjadi jika penggunaan air tidak cukup untuk mengganti hilangnya cairan. Hiponatremia lebih umum terjadi pada pasien GJK karena air yang diminum atau yang diperoleh dari cairan hipotonik melebihi kapasitas mengekskresikan cairan Diuretik thiazid dan loop diuretik dapat menyebabkan terjadinya hiponatremia. (Obrador & Pereira, 2002).

A5. Berdasarkan Edema

Tabel V. Distribusi frekuensi berdasarkan edema pasien GJK

Klasifikasi	Jumlah	% dari total (n=45)
Terdapat edema	16	35.56
Tidak terdapat edema	2	4.44
Tidak ada data	27	60.00

Ketika GFR semakin turun ke level yang rendah, ginjal tidak dapat mengekskresikan garam dan air secara adekuat. Oleh karena itu umum terjadi retensi dari cairan ekstraseluler (CES) yang dimanifestasikan sebagai edema, baik perifer maupun pulmonal, dan ascites (Marriot & Smith, 2003). Penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 16 kasus (35.56%) terdapat edema dan sebanyak 2 kasus (4.44%) tidak terdapat edema. Jenis edema yang paling banyak terjadi adalah edema ekstremitas yakni 16 kasus. Peneliti belum menemukan penelitian mengenai angka kejadian edema pada pasien GJK. Peneliti memperoleh data edema dari

pemeriksaan ekstremitas (edema ekstremitas), rontgen thoraks (edema paru dan efusi pleura), serta pemeriksaan abdomen (ascites).

B. Pola Penggunaan Diuretik

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien menggunakan diuretik tunggal, yaitu 44 kasus (97.78%). Diuretik tunggal yang paling sering digunakan pada pasien GGK adalah furosemid. Sebagian besar pasien GGK dalam penelitian ini termasuk GGK tahap 5 yang memiliki GFR < 30 mL/menit/1,73 m². Diuretik thiazid tidak efektif pada rentang GFR ini sehingga diuretik pilihan bagi penderita GGK tahap 5 adalah loop diuretik. Menurut NKF-K/DOQI, loop diuretik merupakan diuretik yang paling umum digunakan pada GGK. Furosemid merupakan loop diuretik yang telah ada sejak lama, banyak diteliti dan harganya murah sehingga cenderung merupakan loop diuretik yang paling banyak diresepkan (Hunt dkk., 2005).

Kombinasi diuretik yang ditemukan pada penelitian ini adalah kombinasi antara furosemid dengan spironolakton (1 kasus; 2.22%). Penggunaan kombinasi diuretik digunakan untuk meningkatkan efektivitas dan mencegah terjadinya resistensi. Loop diuretik dan diuretik spironolakton bekerja di ginjal pada tempat yang berbeda sehingga kombinasinya akan bersifat sinergis. Pemberian loop diuretik saja dalam jangka waktu lama

dapat menimbulkan hipertrofi pada tubulus distal yang mengakibatkan kenaikan reabsorpsi natrium. Hal ini dapat dicegah dengan menggunakannya bersama-sama dengan diuretik spironolakton.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pada kasus GGK yang menggunakan diuretik, sebagian besar pemberiannya dilakukan melalui rute intravena yaitu 42 kasus (93.33%). Ada juga kasus yang cara pemberiannya adalah per oral yang kemudian diganti menjadi intravena, yakni satu kasus (2.22%). Dan terdapat tiga kasus yang pemberian diuretiknya adalah secara infus intravena. Pasien pada kedua kasus tersebut mengalami edema anasarka, edema paru dan ascites sehingga dibutuhkan terapi diuretik yang efektif. Pemberian diuretik secara infus intravena memiliki efikasi yang lebih tinggi dibandingkan pemberian secara i.v bolus. Selain itu juga dapat digunakan untuk menangani resistensi pada pemakaian diuretik (Wilcox, 2002).

Sebagian besar diuretik pada pasien GGK digunakan dalam kombinasi dengan antihipertensi lainnya, yakni 175 kasus (96,15%). Hanya 7 kasus (3,85%) yang menggunakan diuretik saja. Antihipertensi yang diberikan pada pasien GGK yang menggunakan diuretik disajikan dalam Tabel VII di bawah ini. Kombinasi yang tercantum adalah kombinasi diuretik dengan antihipertensi lain yang paling awal digunakan. Hal ini karena pada sebagian kasus terjadi penggantian, pengurangan atau penambahan obat antihipertensi lain.

Tabel VI. Jenis, dosis dan rute pemakaian diuretik pasien GGK

Nama Obat	Dosis dan Rute	Jumlah	% dari total (n=45)
Furosemid	10-20 mg/jam (iv drip) lalu 40-0-0 (po)	1	2.22
	10-20 mg/jam (iv drip) lalu 40-40-0 (iv)	3	6.66
	10-20 mg/jam (iv drip) dan 40-40-40 (iv)	1	2.22
	40-0-0 (iv)	16	35.56
	40-20-0 (iv)	2	4.44
	40-40-0 (iv)	5	11.11
	40-40-40 (iv)	8	17.78
	40-0-0 (iv)lalu 40-40-0 (iv)	2	4.44
	40-0-0 (po) lalu 40-0-0 (iv)	1	2.22
	40-20-0 (iv)lalu 40-0-0 (iv)	1	2.22
	40-40-0 (iv)lalu 40-0-0 (iv)	1	2.22
	40-40-0 (iv) lalu 40-40-40 (iv)	1	2.22
	40-40-40 (iv) lalu 40-0-0 (iv)	1	2.22
40-40-40 (iv) lalu 40-40-0 (iv)	1	2.22	
Furosemid dan spironolakton	Furosemid 40-40-0 (iv) dan spironolakton 0-25-0 (po)	1	2.22

Tabel VII. Jenis antihipertensi yang digunakan pasien GGK

Antihipertensi	Nama Obat	Jumlah	% dari total (n=45)
Diuretik	Furosemid	3	6.66
Diuretik + ACEI	Furosemid + Captopril	7	15.56
	Furosemid + Lisinopril	1	2.22
Diuretik + CCB	Furosemid + Amlodipin	3	6.66
	Furosemid + Diltiazem	1	2.22
	Furosemid + Nifedipin + Diltiazem	1	2.22
Diuretik + ACEI + CCB	Furosemid + Captopril + Amlodipin	4	8.88
Diuretik + ACEI + ARB	Furosemid + Lisinopril + Valsartan	2	4.44
Diuretik + ACEI + α_2 agonist	Furosemid + Captopril + Clonidin	2	4.44
Diuretik + CCB + α_2 agonist	Furosemid + Diltiazem + Clonidin	2	4.44
Diuretik + ARB + CCB	Furosemid + Labersartan + Amlodipin	1	2.22
	Furosemid + Valsartan + Nifedipin + Diltiazem	1	2.22
Diuretik + ACEI + CCB + β -blocker	Furosemid + Captopril + Lisinopril + Diltiazem + Bisoprolol	1	2.22
	Furosemid + Lisinopril + Captopril + Diltiazem Bisoprolol	1	2.22
Diuretik + ACEI + CCB + α_2 agonist	Furosemid + Captopril + Amlodipin + Clonidin	3	6.66
	Furosemid + Captopril + Diltiazem + Clonidin	1	2.22
	Furosemid + Captopril + Nifedipin + Clonidin	3	6.66
	Furosemid + Captopril + Nifedipin + Amlodipin + Clonidin	1	2.22
	Furosemid + Lisinopril + Amlodipin + Clonidin	2	4.44
	Furosemid + Lisinopril + Nifedipin + Diltiazem + Amlodipin + Clonidin	1	2.22
Diuretik + ACEI + ARB + α_2 agonist	Furosemid + Captopril + Valsartan + Clonidin	1	2.22
Diuretik + ACEI + ARB + CCB + α_2 agonist	Furosemid + Lisinopril + Captopril + Valsartan + Diltiazem + Amlodipin + Clonidin	1	2.22
Diuretik + ACEI + CCB + α_2 agonist + β -blocker	Furosemid + Captopril + Nifedipin + Diltiazem + Amlodipin + Clonidin + Bisoprolol	1	2.22
Diuretik + ACEI + β -blocker + α_2 agonist	Furosemid + Captopril + Bisoprolol + Clonidin	1	2.22

Keterangan :

ACEI = *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*

ARB = *Angiotensin Receptor Blocker*

CCB = *Calcium Channel Blocker*

Pengendalian tekanan darah merupakan salah satu terapi utama pada pasien GGK, hal ini dikarenakan hipertensi merupakan faktor resiko peningkatan progresivitas penyakit ginjal dan juga merupakan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular (NKF/K/DOQI, 2002). Patogenesis timbulnya hipertensi sangat bervariasi namun sebagian besar penderita GGK mengalami hipertensi karena retensi air dan garam juga karena stimulasi pada sistem renin angiotensin aldosteron. Pada saat renin teraktivasi, dalam darah renin akan mengkatalisis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I, selanjutnya angiotensin I akan dikonversi menjadi angiotensin II dengan katalis *angiotensin converting enzyme*. Angiotensin II akan menstimulasi sekresi aldosteron sehingga mengakibatkan retensi natrium dan air di ginjal. Angiotensin II juga menyebabkan vasokonstriksi langsung (Ganong, 1997).

Kombinasi antihipertensi yang paling sering digunakan dalam penelitian ini adalah kombinasi antara

diuretik dengan ACEI, yakni sebanyak 7 kasus (15.56%). ACEI memiliki efek renoprotektif sehingga dapat menurunkan progresivitas GGK dengan mekanisme dilatasi arteri eferen dan menghambat angiotensin II (Krauss and Hak, 2000). Hambatan terhadap produksi aldosteron oleh ACEI akan mempengaruhi keseimbangan kalium pada pasien GGK, sehingga harus dilakukan pengawasan terhadap kadar kalium dalam serum (Oates and Brown, 2001).

CCB terutama golongan dihidropiridin (misalnya nifedipin, amlodipin) juga efektif untuk mengatasi hipertensi pada pasien CKD (Hudson 2008). CCB selain dapat menurunkan tekanan darah juga dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular pasien ESRD (Kestenbaum *et al*, 2002). Akan tetapi obat ini tidak mempunyai efek mengurangi proteinuria (Ateshkadi and Johnson, 1995).

C. Rasionalitas Penggunaan Diuretik

C1. Evaluasi Ketepatan Indikasi

Ketepatan indikasi adalah obat diresepkan berdasarkan kondisi medis pasien dan secara farmakologis terbukti menjadi pilihan terbaik bagi pasien (Santoso, 1996). Indikasi pemakaian obat adalah indikasi medik yang memang memerlukan intervensi dengan obat (farmakoterapi) dan telah diketahui memberikan manfaat terapeutik.

Dalam penelitian ini, indikasi pemakaian diuretik adalah adanya edema (baik edema ekstremitas, edema paru, efusi pleura, ataupun ascites), adanya diagnosis hipertensi atau tekanan darah $\geq 130/80$ mmHg. Asumsi yang dipergunakan adalah apabila tidak tercantum keterangan mengenai edema pada rekam medis maka pasien dianggap tidak mengalami edema.

Tabel VIII. Distribusi kasus GGK yang menggunakan diuretik berdasarkan ketepatan indikasi

Hasil Evaluasi	Jumlah	% dari total (n=45)
Tepat indikasi	42	93.33
Tidak tepat indikasi	3	6.66

Penelitian ini menunjukkan bahwa dari total 45 kasus, terdapat 42 kasus (93.33%) yang termasuk kategori tepat indikasi dan 3 kasus (6.66%) yang tidak tepat indikasi. Kasus yang termasuk kategori tidak tepat indikasi dikarenakan pasien memiliki tekanan darah 120/70 mmHg sebelum pemakaian diuretik dan tidak mengalami edema, sehingga tidak diperlukan terapi diuretik.

C2. Evaluasi Ketepatan Obat

Ketepatan obat meliputi pertimbangan mengenai efektivitas, keamanan, kesesuaian, dan biaya. Langkah pertama untuk memberikan obat yang tepat bagi pasien adalah menentukan kelas terapi yang sesuai, kemudian dipilih obat dari kelas terapi tadi yang tepat berdasarkan pertimbangan efektifitas, toleransi, dan kesesuaian biaya (Santoso, 1996). Parameter tepat obat yang digunakan pada penelitian ini adalah penggunaan golongan diuretik berdasarkan rekomendasi NKF-K/DOQI 2004.

Tabel IX. Distribusi kasus GGK yang menggunakan diuretik berdasarkan ketepatan obat

Hasil Evaluasi	Jumlah	% dari total (n=45)
Tepat obat	41	91.11
Tidak tepat obat	1	2.22

Pemilihan diuretik yang digunakan pada GGK tergantung pada tahap GGK dan kelebihan volume CES yang terjadi pada pasien. Diuretik thiazid lebih direkomendasikan bagi pasien dengan GFR ≥ 30 mL/menit/1,73 m² (GGK tahap 1-3), sementara loop diuretik lebih direkomendasikan bagi pasien dengan GFR < 30 mL/menit/1,73 m² (GGK tahap 4-5). Diuretik hemat kalium hanya digunakan pada GGK tahap 1-3 untuk hipokalemia, hipertensi yang menetap dan gagal jantung (antagonis aldosteron).

Evaluasi ketepatan obat dilakukan terhadap 42 kasus yang termasuk dalam kategori tepat indikasi.

Penelitian ini menunjukkan terdapat 41 kasus (91.11%) yang termasuk kategori tepat obat dan 1 kasus (2.22%) yang termasuk dalam kategori tidak tepat obat. Kasus yang termasuk kategori tidak tepat obat adalah kasus yang memakai kombinasi furosemid-spiroonolakton. Pasien pada kasus ini mengalami gagal jantung. Perhitungan GFR dengan menggunakan rumus MDRD menunjukkan bahwa GFR pasien sebesar 7.58 mL/menit/1,73 m² yang berarti termasuk GGK tahap 5.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa antagonis aldosteron efektif sebagai terapi gagal jantung. Dalam *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES), spironolakton menurunkan mortalitas sebesar 30% pada pasien gagal jantung yang parah (Pitt dkk., 1999). Penelitian tersebut mengikutsertakan pasien GGK tahap 1-3 sebagai sampelnya, tetapi tidak terdapat pasien GGK tahap 4-5. Spiroonolakton tidak direkomendasikan pada pasien GGK tahap 4-5 karena tingginya risiko untuk menimbulkan hiperkalemia dan efikasinya pada kelompok pasien ini belum diketahui (NKF-K/DOQI, 2004). Beberapa *case series* menunjukkan hubungan antara terapi spironolakton pada GGK dengan hiperkalemia yang serius. Suatu studi di sebuah rumah sakit mendeskripsikan 19 kasus kenaikan kadar kalium menjadi lebih dari 6,0 mmol/L pada pasien yang diterapi dengan spironolakton. Limabelas dari 19 pasien tersebut memiliki nilai serum kreatinin lebih dari 2,0 mg/dL saat masuk rumah sakit (Shlipak, 2003). NKF-K/DOQI lebih menyarankan kombinasi antara loop diuretik dengan diuretik thiazid pada pasien GGK. Oleh karena itu, apabila memang dibutuhkan kombinasi diuretik pada kasus ini, maka lebih baik furosemid dikombinasikan dengan suatu diuretik thiazid seperti HCT atau metolazon.

C3. Evaluasi Ketepatan Pasien

Tepat pasien berarti tidak ada kontraindikasi atau kondisi khusus (misalnya interaksi obat) yang memerlukan penyesuaian dosis atau mempermudah timbulnya efek samping. Kategori tepat pasien dalam penelitian ini adalah tidak adanya kondisi pasien yang merupakan kontraindikasi pemakaian diuretik. Kasus yang dievaluasi mengenai parameter ketepatan pasien adalah 41 kasus yang termasuk kategori tepat obat. Kasus tersebut menggunakan furosemid dan spironolakton, maka yang akan dibahas hanya keadaan-keadaan pasien yang berkontraindikasi dengan furosemid dan spironolakton.

Furosemid dikontraindikasikan pada hipersensitivitas terhadap furosemid atau sulfonilurea, anuria, dan pasien koma hepatic akibat sirosis. Spiroonolakton dikontraindikasikan pada anuria, gangguan ginjal akut, gangguan fungsi ekskresi ginjal dan hiperkalemia (Anderson, 2002 dan Mehta, 2006).

Tabel X. Distribusi kasus GGK yang menggunakan diuretik berdasarkan ketepatan pasien

Hasil evaluasi	Jumlah	% dari total (n=45)
Tepat pasien	41	100
Tidak tepat pasien	0	0

Penelitian ini menunjukkan bahwa dari 41 kasus yang termasuk kategori tepat obat, seluruhnya termasuk kategori tepat pasien. Dalam rekam medis tidak ditemukan kondisi pasien yang berkontraindikasi dengan pemakaian diuretik. Meskipun demikian, diuretik harus diberikan dengan pengawasan ketat pada beberapa pasien. Diuretik harus digunakan secara hati-hati pada pasien yang mengalami deplesi elektrolit, deplesi volume CES, geriatri, oliguria, kelainan hati (dapat memicu ensefalopati), dan gout. Selain itu, apabila terjadi penurunan GFR > 30% selama 4 bulan tanpa penjelasan maka diuretik sebaiknya dihentikan (Anderson, 2002; Mehta, 2006; dan NKF-K/DOQI, 2004).

C4. Evaluasi Ketepatan Dosis

Tepat dosis berarti takaran, jalur, saat, lama pemberian sesuai dengan kondisi pasien. Tepat dosis dalam penelitian ini yakni ketepatan takaran diuretik menurut standar NKF-K/DOQI 2004, literatur *Pharmacotherapy, a Pathophysiological Approach* dan *Pediatric Dosage Handbook*.

Tabel XI. Distribusi kasus GGK yang menggunakan diuretik berdasarkan ketepatan dosis

Hasil evaluasi	Jumlah	% dari total (n=45)
Tepat dosis	41	100
Tidak tepat dosis	0	0

Kasus yang dievaluasi mengenai ketepatan dosisnya adalah kasus-kasus yang memenuhi kategori tepat pasien. Jumlah kasus yang termasuk kategori tepat pasien adalah 41 kasus. Sebagian besar kasus tersebut menggunakan diuretik yang sama, yaitu furosemid. Hanya 1 kasus yang menggunakan kombinasi furosemid dan spironolakton. Penelitian ini menunjukkan bahwa 41 kasus (100%) yang dianalisis termasuk kategori tepat dosis karena masuk dalam rentang dosis yang direkomendasikan.

Standar NKF-K/DOQI 2004 hanya mencantumkan rentang dosis diuretik pada GGK yang diberikan secara oral, yakni 40-240 mg sehari untuk furosemid dan 12,5-50 untuk HCT. Oleh karena itu, dosis diuretik yang diberikan secara intravena (i.v) dalam penelitian ini dianalisis berdasarkan dosis yang tercantum dalam literatur *Pharmacotherapy, a Pathophysiological Approach* (untuk dewasa) dan *Pediatric Dosage Handbook* (untuk anak-anak). Terdapat keterbatasan evaluasi ketepatan dosis dalam penelitian ini. Salah satunya adalah peneliti belum menemukan literatur yang mencantumkan dosis minimal pemberian furosemid secara i.v pada pasien GGK dewasa. Dosis yang diketahui hanya dosis maksimalnya yaitu 80 mg tiap 6-8 jam untuk GFR 10-50 mL/menit dan 200 mg tiap 6-8 jam untuk GFR < 10 mL/menit. Pada pasien dewasa normal, rentang dosis i.v furosemid adalah 10-40 mg. Dosis i.v terkecil pada pasien dewasa yang diresepkan dalam penelitian ini adalah 20 mg. Kebanyakan literatur yang ada seperti *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults* hanya mencantumkan dosis oral.

Pada loop diuretik seperti furosemid dan bumetanid, tidak diperlukan adanya penyesuaian dosis pada hemodialisis maupun CAPD. Hal ini karena tampaknya kedua obat tersebut tidak dipindahkan selama proses hemodialisis (kemungkinan disebabkan ikatan obat-proteinnnya yang tinggi) sehingga fraksi obat yang terbuang dapat diabaikan (Anderson, 2002; McEnvoy, 2004).

KESIMPULAN

Pola penggunaan diuretik menunjukkan bahwa diuretik yang digunakan pada 45 kasus yang dievaluasi terdiri dari furosemid (91.11%) dan kombinasi furosemid dengan spironolakton (2.22%). Evaluasi rasionalitas penggunaan diuretik menunjukkan bahwa 42 kasus dari 45 kasus yang dievaluasi termasuk tepat indikasi (93.33%), 41 kasus termasuk tepat obat (91.11%) dari 42 kasus termasuk tepat indikasi, 41 kasus termasuk tepat pasien (100%) dari 41 kasus termasuk tepat obat, dan 41 kasus yang termasuk tepat dosis (100%) dari 41 kasus termasuk tepat pasien.

SARAN

Saran yang diberikan untuk penelitian selanjutnya :

1. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai evaluasi rasionalitas penggunaan diuretik pada pasien GGK dengan metode prospektif, yang bertujuan agar peneliti dapat memonitor kejadian efek samping obat selama pasien ada di rumah sakit.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai evaluasi rasionalitas penggunaan antihipertensi secara keseluruhan pada pasien GGK.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, P.O., Knoben, J.E. & Troutman, W.G., 2002, *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, 715-728, McGraw-Hill, New York.
- Anonim, 2002, *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*, http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm, 30 Juli 2011.
- Aronoff, G. R. 2006, Practical Guideline for Drug Dosing in Patients with Renal Impairment, dalam Schrier, R.W., (Ed), *Manual of Nephrology*, Sixth Edition, 266-291, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Atkinson, A.J, 2001, Effects of Renal Disease on Pharmacokinetics, dalam Atkinson, A.J, Daniels, C.E, Dedrick, R.L., Grudzinskas, C.V. & Markey, S.P., (Eds), *Principles of Clinical Pharmacology*, 46-48, Academic Press, California.
- Benowitz, N.L., 2007, Antihypertensive Agents, dalam Katzung, B.G., (Ed), *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th Edition, 159-164, McGraw-Hill, New York.
- Brater, D.C. & Hall, S.D., 2000, Disposition and Dose Requirements of Drugs in Renal Insufficiency, dalam Seldin, D.W., (Ed.), *The Kidney Physiology*

- and Pathophysiology*, 3rd Ed., 1936, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Brater, D.C., 1998, Diuretic Therapy, *N Eng J Med*, **339**(6), 387-95.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., & Wright, J. T., 2004, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, US Department of Health and Human Services, Boston.
- Henrich, W.L., 1999, *Principles and Practice of Dialysis*, Second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Hudson, J.Q. & Johnson, C.A., 2005, Chronic Kidney Disease, dalam Koda-Kimble, M.A., Young, L.Y., Kradjan W.A., & Guglielmo, B.J., (Eds), *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*, 8th Edition, 32 1-15, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Jackson, E.K., 2006, Diuretics, dalam Brunton, L.L., (Ed), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition, 757-788, McGraw-Hill, New York.
- Joy, M. S., Kshirsagar, A., & Paparello, J., 2008, Chronic Kidney Disease : Progression-Modifying Therapies, dalam Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., & Posey, L.M., (Eds), *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition, 799-820, Appeton and Lange, Philadelphia.
- Krauss, A.G. & Hak, L.J., 2000, Chronic Renal Disease, dalam: Herfindal E.T., and Gourley, D.R. (Eds.), *Textbook of Therapeutics Drug and Disease Management*, 7th edition, Philadelphia: Lippincott William and Wilkins.
- Marriot, J. & Smith, S., 2003, Chronic Renal Failure, dalam Walker, Roger, & Edward, Clive, (Eds), *Clinical Pharmacy and Therapeutic*, 247-266, McGraw-Hills, San Fransisco.
- McEvoy, G.K., 2004, *AHFS Drug Information 2004*, 2539-2585, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda.
- NKF-K/DOQI, 2002, K/DOQI Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification, http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/index.htm, diakses 13 Juli 2011.
- NKF-K/DOQI, 2004, K/DOQI Clinical Practice Guideline on Hypertension and Antihypertensive Agent in Chronic Kidney Disease, http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/index.htm, diakses 13 Juli 2011.
- NKF-K/DOQI, 2007, K/DOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendation for Diabetes and Chronic Kidney Disease, *Am J Kidney Dis*, **49** (2 Suppl 2), S21.