

ANALISIS ASPEK FARMAKOKINETIKA KLINIK PASIEN GAGAL GINJAL PADA IRNA PENYAKIT DALAM RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Henny Lucida, Riah Trisnawati dan Muslim Suardi

Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang

ABSTRACT

A study on the evaluation of clinical pharmacokinetic aspect to in-patient with renal failure at internal Ward Dr. M. Djamil hospital Padang has been conducted. The aspect studied was dosage individualization based on patient's pathophysiological condition. The study aimed at comparing the dosage regimen given to the renal failure patient with that calculated using pharmacokinetic equations. This study was observationally prospective by using cross-sectional method. In the period of June – September 2010, 48 renal failure patients included in inclusion criterion. Results showed that medications which mainly renal excreted or potentially nephrotoxic given to patients are ciprofloxacin, digoxin, ranitidin, metformin, captopril, furosemide and hydrochlortiazide. Patients treated with those medications were evaluated in terms of dosage regimens and clinical response. There were 4 cases of higher dose than recommended included 1 of 8 cases of captopril use, 2 of 9 cases of ciprofloxacin use and 1 of case of metformin use. It also found that hydrochlortiazide which should be avoided to patients with $Cl_{cr} < 30$ ml/min (4 cases)

Keywords : gagal ginjal, nefrotoksik

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ vital yang berperan dalam mempertahankan kestabilan biologis dalam tubuh. Ginjal berperan penting dalam pengaturan cairan tubuh, keseimbangan elektrolit, pengeluaran hasil metabolit dan ekskresi obat dari dalam tubuh (Shargel, Wu-Pong & Yu, 2005). Berdasarkan hal tersebut, diperlukan perhatian yang cukup besar agar organ tersebut tetap berfungsi dengan baik.

Terdapat dua macam istilah umum gagal ginjal yaitu gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik. Gagal ginjal akut, terjadinya penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba yang dapat disebabkan oleh kerusakan, sirkulasi yang buruk atau penyakit ginjal lainnya (Frizzell, 2001). Gagal ginjal

kronik merupakan penurunan fungsi yang progresif selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun yang ditandai berubahnya bentuk serta fungsi dari ginjal normal secara bertahap (Joy, Kshirsagar & Franceschini, 2008).

Sebagian besar obat yang larut air diekskresikan dalam jumlah tertentu dalam bentuk utuh melalui ginjal. Dosis obat-obat tersebut, terutama yang memiliki kisaran terapeutik sempit (*narrow therapeutic window drugs*) butuh penyesuaian yang hati-hati apabila diresepkan pada pasien dengan fungsi ginjal menurun (Baeur, 2006). Akumulasi kadar obat dalam plasma dapat terjadi dan level toksik minimum dapat terlewat apabila dosis tidak dihitung berdasarkan fungsi ginjal pasien. Sebagian besar obat juga memiliki efek merusak ginjal (nefrotoksik),

sehingga dosisnya juga harus disesuaikan pada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal (Hewlet, 2004).

Strategi penyesuaian dosis pada pasien gagal ginjal dapat membantu dalam terapi obat individu dan dapat mencegah penurunan kualitas hidup pasien lebih lanjut (Falconnier *et al.*, 2001). Metode yang direkomendasikan dalam mengatur penyesuaian dosis adalah dengan mengurangi dosis, memperpanjang interval dosis atau kombinasi keduanya (Munar & Singh, 2007).

Penelusuran literatur menunjukkan bahwa penelitian mengenai penyesuaian dosis pasien gagal ginjal telah dilakukan di beberapa Rumah Sakit di Indonesia. Salah satunya penelitian yang dilakukan di Ilmu Penyakit Dalam Perjan RS Hasan Sadikin Bandung periode Februari–April 2005 dimana terdapat 50,39% dosis berlebih yang diterima pasien gagal ginjal (Mulyani, 2005). Penelitian terkait juga telah dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada periode September–November 2007 yang hasilnya menunjukkan 16,1% dosis antibiotik tidak disesuaikan pada pasien gagal ginjal (Yulianti, Hakim & Putranti, 2007).

Penelitian terkait penyesuaian dosis obat pada pasien gagal ginjal belum dilakukan di RSUP DR. M. Djamil Padang. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis kesesuaian dosis obat yang diterima pasien gagal ginjal dengan dosis individu yang dihitung dengan persamaan farmakokinetika dengan menggunakan data bersihan kreatinin sebagai parameter penyesuaian dosis.

METODE PENELITIAN

Pengambilan data dilakukan pada bulan Juni–September 2010 di Irna Penyakit

Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang. Subjek dari penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis gagal ginjal, baik gagal ginjal akut maupun kronik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah subjek penelitian dibatasi berdasarkan periode waktu penelitian.

Penelitian dilakukan dengan rancangan studi observasional menggunakan pendekatan *cross-sectional*. Pengambilan data pasien dilakukan secara prospektif pada populasi terbatas di Irna Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang.

Kriteria inklusi :

- Pasien dengan diagnosis gangguan ginjal baik akut maupun kronik.
- Pasien dengan nilai bersihan kreatinin <80 mL/menit.
- Pasien yang mendapatkan terapi obat yang dieliminasi terutama melalui ginjal.

Kriteria eksklusi :

Pasien yang menjalani hemodialisis.

Parameter dan Variabel yang diamati

- Identitas Pasien : Nama, jenis kelamin, umur, berat badan, tinggi badan.
- Data pengobatan : Obat-obat yang digunakan selama rawat inap.
- Data Laboratorium : Kreatinin serum, kreatinin urin.

Protokol Penelitian

- Pencatatan data pasien.
Pasien dengan diagnosis gangguan ginjal dicatat identitasnya, data pengobatan beserta data laboratorium. Selanjutnya dihitung nilai bersihan kreatinin dengan persamaan yang cocok dengan data yang tersedia dan kondisi umum pasien. Metoda yang digunakan dalam penghitungan bersihan kreatinin antara lain:

1. Menggunakan Rumus Cockcroft & Gault (Bauer, 2006)

$$CrCl_{est} = \frac{(140 - \text{umur}) BW}{72 \times S_{Cr}}$$

untuk laki-laki

$$CrCl_{est} = \frac{0.85 (140 - \text{umur}) BW}{72 \times S_{Cr}}$$

untuk perempuan

$CrCl_{est}$ adalah bersihan kreatinin dalam mL/min, umur dalam tahun, BW (Body Weight) adalah bobot badan pasien dalam kg, S_{Cr} adalah kreatinin serum. Nilai 0,85 adalah faktor koreksi untuk perempuan karena perempuan memiliki massa otot yang lebih kecil dari pada laki-laki. Persamaan ini hanya berlaku untuk pasien dengan bobot badan yang normal, memiliki usia diatas 18 tahun dan memiliki kreatinin serum yang stabil.

2. Menggunakan Rumus Jellife & Jellife (Bauer, 2006).

Pasien yang memiliki konsentrasi kreatininserum yang tidak stabil, bersihan kreatininnya dihitung dengan persamaan Jellife & Jellife, sebagai berikut :

$$Ess_{male} = IBW[29,3 - (0,203 \times \text{umur})]$$

atau

$$Ess_{female} = IBW[25,1 - (0,175 \times \text{umur})]$$

Ess adalah nilai eksresi kreatinin, IBW adalah bobot badan ideal dalam kg dan umur dalam tahun.

Setelah didapatkan nilai Ess, dilakukan perhitungan terhadap nilai koreksi produksi kreatinin dengan rumus :

$$Ess_{corrected} = Ess[1,035 - (0,0337 \times S_{Cr_{ave}})]$$

$$E = Ess_{corrected} - \frac{4IBW (Scr_2 - Scr_1)}{\Delta t}$$

$$CrCl \text{ (in mL/min/1.73m}^2\text{)} = E / (14,4 \times S_{Cr_{ave}})$$

$S_{Cr_{ave}}$ adalah nilai rata-rata dua kreatininserum yang ditentukan dalam mg/dL, Scr_1 adalah kreatinin serum pertama dan Scr_2 adalah kreatinin serum kedua, keduanya dalam mg/dL, dan Δt selisih waktu antara pengukuran Scr_1 dan Scr_2 .

3. Menggunakan Rumus Salazar & Corcoran (Bauer, 2006).

Pasien yang obesitas, diukur bersihan kreatininnya dengan menggunakan persamaan Salazar & Corcoran sebagai berikut :

$$CrCl_{est(males)} = \frac{(139 - \text{umur}) [(0,285 \times Wt) + (12,1 \times Ht^2)]}{51 \times S_{Cr}}$$

$$CrCl_{est(females)} = \frac{(146 - \text{umur}) [(0,287 \times Wt) + (9,47 \times Ht^2)]}{60 \times S_{Cr}}$$

umur dalam tahun, Wt adalah bobot badan dalam kg, Ht tinggi dalam meter, dan S_{Cr} adalah kreatininserum dalam mg/dL.

4. Perhitungan Penyesuaian Dosis (Shargel, et al, 2005).

Setelah bersihan kreatinin dihitung dengan persamaan yang sesuai, dilakukan perhitungan penyesuaian dosis untuk obat yang dieksresikan terutama melalui ginjal, golongan obat yang bersifat nefrotoksik maupun golongan obat dengan indeks terapi sempit yang dieksresikan melalui ginjal. Metode yang dapat digunakan dalam penyesuaian dosis adalah Metode fraksi eksresi obat dalam bentuk utuh.

Penyesuaian dosis dihitung dengan menggunakan rumus Guisti-Hayton dengan menggunakan data nilai fraksi obat yang dieksresikan dalam bentuk utuh (f_e) untuk masing-masing obat yang perlu penyesuaian. Untuk sebagian besar obat, nilai f_e telah ada dalam literatur.

Rasio bersihan kreatinin pada ginjal normal dan ginjal yang terganggu fungsinya dihitung dengan persamaan,

$$\frac{k_u}{k_N} = 1 - f_e \left(1 - \frac{Cl_{Cr}^u}{Cl_{Cr}^N} \right) = Q$$

k_u/k_N adalah rasio bersihan kreatinin pada ginjal yang terganggu fungsinya dengan ginjal yang normal, f_e adalah fraksi obat yang dieksresikan dalam bentuk utuh, Cl_{Cr}^u adalah nilai bersihan kreatinin pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan Cl_{Cr}^N adalah nilai bersihan kreatinin pada ginjal normal.

Dosis dihitung dengan menggunakan rasio bersihan kreatinin. Penyesuaian dosis berdasarkan dosis awal

$$D_u = D_N \times \frac{k_u}{k_N}$$

dengan D_u adalah dosis pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal dan D_N adalah dosis pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Penyesuaian dosis juga dapat dilakukan dengan mengubah interval pemberian obat dengan persamaan:

$$\frac{\tau_u}{\tau_N} = \frac{k_N}{k_u} \text{ atau } \tau_u = \tau_N \times \frac{k_N}{k_u}$$

dengan τ_u adalah interval untuk pasien uremia dan τ_N adalah interval pada fungsi ginjal normal.

5. Menganalisis dosis yang diterima Pasien dengan gangguan fungsi Ginjal di Irna Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan dosis yang dihitung dengan persamaan farmakokinetik.

Setelah penghitungan penyesuaian dosis dilakukan dengan rumus farmakokinetik, hasil yang diperoleh dibandingkan dengan dosis yang diterima pasien gagal ginjal di Irna penyakit dalam RSUP DR. M. Djamil Padang. Selanjutnya, perbandingan kedua dosis tersebut dianalisis dan dibahas.

HASIL DAN DISKUSI

Data dari rekam medik pasien Irna Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang dan data laboratorium pada rentang waktu Juni – September 2010 menunjukkan 48 orang pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari penelitian lain yang dilakukan selama periode September-Oktober 2007 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta ditemukan 103 pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Yulianti, Hakim & Putranto, 2007). Hal ini menunjukkan jumlah pasien gangguan fungsi ginjal di RSUP DR. M. Djamil periode Juni-September 2010 lebih sedikit di

bandingkan dengan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode September-Oktober 2007. Dari 48 orang pasien tersebut 17 orang pasien berada pada gangguan ginjal stadium III, 8 orang pasien pada stadium IV dan 23 orang pasien lainnya berada pada stadium V (Gambar 1). Klasifikasi stadium gangguan ginjal ini dibuat berdasarkan klasifikasi gagal ginjal oleh *National Kidney Foundation's*.

Dari data penggunaan obat ke-48 pasien tersebut terdapat 8 jenis obat yang merupakan obat yang dieksresikan sebagian besar melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah yaitu furosemide (fe = $66 \pm 7\%$; 22 kasus), captopril (fe = 40-50%; 8 kasus), ceftriaxone (fe 40-65%; 31 kasus), ciprofloxacin (fe = 40-50% oral; >70% iv; 9 kasus), digoxin (fe = $60 \pm 11\%$; 1 kasus), hydrochlorothiazide (fe = 95%; 4 kasus), ranitidin (fe = 30% oral; 70% iv; 1 kasus) dan metformin (fe 90%; 1 kasus). Berdasarkan literatur, dari kedelapan jenis obat tersebut 2 diantaranya penyesuaian dosis tidak dihitung berdasarkan fungsi ginjal pasien dengan persamaan farmakokinetik, melainkan penyesuaian dosis berdasarkan respon klinis saja. Dua obat tersebut antara lain furosemide dan hydrochlorothiazide, sedangkan untuk 5 obat lainnya yaitu captopril, ciprofloxacin, ranitidin, digoxin, dan metformin, dosis untuk pasien gagal ginjal harus disesuaikan dan dihitung berdasarkan fungsi ginjal pasien yang dihitung dengan persamaan farmakokinetika sedangkan untuk ceftriaxone dinilai cukup aman untuk penggunaan pada pasien gagal ginjal terutama untuk pasien yang memiliki bersihan kreatinin diatas 10mL/menit.

Penyesuaian dosis pada pasien gagal ginjal bertujuan untuk mendapatkan terapi yang optimal dan agar ginjal pasien tidak

mengalami beban yang berlebih akibat peningkatan kadar obat dalam plasma (Munar & Singh, 2007; Shargel *et al*, 2005). Efek terapi setiap obat akan berbeda-beda pada setiap individu terkait dengan fisiologis individu tersebut dan proses kinetika obat. Efek terapi yang optimal diperoleh dengan mempertimbangkan respon klinis secara farmakodinamik dengan menggunakan dosis minimal terapi (dosis minimal yang memberikan efek optimal). Perhitungan dosis berdasarkan prinsip farmakokinetik merupakan salah satu pedoman dalam menetapkan dosis paling tepat pada terapi pasien terutama pasien-pasien populasi khusus seperti pasien gagal ginjal.

Salah satu obat yang dieksresikan sebagian besar melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah yang ditemukan dari hasil penelitian adalah captopril. Captopril dieksresikan sebagian besar melalui urin, 40-65% dalam bentuk tidak berubah. Sebesar 30% dari obat ini terikat dengan protein plasma (Duchin, McKinsty, Cohen, & Migdalof, 1988). Pada pasien gagal ginjal, konsentrasi puncak captopril didalam plasma akan mengalami peningkatan 2,5 kali dibandingkan pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal (Drummer, Workman, Miach, Jarrot & Louis, 1987). Efek toksik lain berupa hiperkalemia juga sering terjadi pada pasien gagal ginjal (Ashley & Currie, 2009). Untuk menghindari efek tersebut, dosis captopril harus disesuaikan berdasarkan fungsi ginjal pada pasien gagal ginjal terutama pasien dengan bersihan kreatinin <30 mL/menit (Katzung, 2001).

Dari hasil penelitian ditemukan 8 kasus penggunaan captopril dengan 1 kasus dosis yang melebihi dosis yang dihitung berdasarkan fungsi ginjal pasien dengan persamaan farmakokinetika (Tabel 1).

Dosis yang di dapatkan pasien dengan kode nama B adalah 2x25mg/hari sedangkan dosis individual tidak melebihi 7,63mg bid/tid perhari (Tabel 2). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Lowey & Jackson (2008) captopril termasuk dalam obat dengan indeks terapi seharusnya lebar, namun dosis yang lebih besar ini sebaiknya dihindari agar tidak terjadi peningkatan kadar obat dalam plasma terutama apabila obat digunakan dalam waktu yang lama. Berdasarkan penelitian yang telah ada, efek toksik berupa ruam pada kulit dan dysgeusia terjadi pada pasien gagal ginjal yang menggunakan captopril akibat dari dosis yang berlebih (dosis tidak disesuaikan) (Jenkins *et al*, 1985).

Obat lain yang dieksresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah yang ditemukan dari hasil penelitian adalah ciprofloxacin. Ciprofloxacin merupakan antibiotik golongan flouoroquinolon yang dikenal memiliki efek nefrotoksik. Dari hasil penelitian yang ada, terjadi sekitar 5,8% kasus dari reaksi efek yang tidak diinginkan dari ciprofloksasin. Efek samping berupa gangguan saluran pencernaan dan reaksi pada sistem saraf pusat juga terjadi pada penggunaan ciprofloxacin (Raja, Miller, McMillan & Mason, 1998). Berdasarkan hasil penelitian lain, peningkatan nilai kreatinin serum juga terjadi pada sebagian pasien yang menggunakan ciprofloxacin. Beberapa kasus menunjukkan bahwa penggunaan jangka panjang ciproflokasin (1-8 minggu penggunaan berkelanjutan) menyebabkan gagal ginjal pada pasien yang mendapatkan terapi ini (Lomaesto, 2000). Akibat efek nefrotoksik yang dimiliki ciprofloxacin ini, dosis pada pasien gagal ginjal harus disesuaikan pada pasien gagal ginjal untuk mengurangi risikotoksitas akibat penggunaan ciprofloxacin.

Dari data farmakokinetik, 40-50% dari dosis oral ciprofloxacin akan dieksresikan dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal, sedangkan untuk dosis parenteral lebih dari 70% dieksresikan dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal (Vance-Bryan, Kyle, David & Rotschafer, 1990). Pada data hasil penelitian 4 dari 9 kasus penggunaan ciprofloxacin diberikan dalam bentuk oral dan 5 kasus lainnya di berikan secara intravena. Ciprofloxacin merupakan obat dengan indeks terapi lebar yang memiliki tingkat keamanan yang cukup tinggi, namun dosis ciprofloxacin pada pasien gagal ginjal sebaiknya disesuaikan, terutama pasien dengan bersihan kreatinin < 50 mL/menit untuk menghindari peningkatan kadar obat dalam darah yang akan memperberat kerja ginjal (Olivera *et al*, 2010; Katzung, 2001).

Data hasil penelitian menunjukkan 2 dari 9 kasus penggunaan ciprofloxacin melebihi dosis yang dihitung berdasarkan fungsi ginjal pasien yang menggunakan persamaan farmakokinetika (Tabel 1). Hal ini seharusnya dihindari terutama apabila terapi dilakukan dalam jangka waktu yang lama agar tidak memperparah kerusakan ginjal pasien. Penyesuaian dosis ciprofloxacin dapat dilakukan dengan memperpanjang interval penggunaan obat. Cara penyesuaian dosis obat ini lebih direkomendasikan dibandingkan pengurangan dosis dengan interval tetap. Metode penyesuaian dosis ini juga berlaku untuk semua antibiotik yang *dose-dependent* (Czock & Rasche, 2005)

Untuk digoksin, ranitidin dan metformin, masing-masingnya ditemukan 1 kasus dari data hasil penelitian. Hanya 1 kasus metformin yang dosisnya melebihi dosis yang dihitung berdasarkan persamaan farmakokinetik (Tabel 1).

Digoksin dieksresikan dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal sekitar 50-70% dan digoksin juga memiliki indeks terapi sempit yaitu sekitar 0,5-2 μ g/L, dengan kadar toksik >3 μ g/L (Iisalo, 1977; Doherty, De-Soyza, Kane, Bisset & Murphy, 1978). Dari hasil penelitian yang ada, waktu paruh eliminasi dari digoksin akan mengalami perpanjangan pada pasien gagal ginjal dan kemungkinan toksisitas akan lebih meningkat sehingga penurunan dosis dan monitoring kadar obat dalam plasma harus dilakukan untuk menghindari sensitifitas efek toksik dari digoksin (Aronso, 1983; Matzke & Freye, 1997).

Digoksin harus diberikan secara hati-hati terutama apabila digunakan untuk terapi melebihi 3 minggu. Efek toksik yang terjadi pada penggunaan digoksin sangat erat kaitannya dengan kadar obat tersebut dalam plasma. Dari data pada Tabel 2, pasien H dengan bersihan kreatinin 10,59mL/menit mendapatkan terapi digoksin dengan dosis 0,125mg/hari. Dosis tersebut masih sesuai dengan dosis yang dihitung untuk pasien dengan bobot badan 40 kg yang memiliki bersihan kreatinin 10,59mL/menit yang sudah termasuk dalam gagal ginjal stadium V. Menurut literatur, dosis yang direkomendasikan untuk pasien gagal ginjal tidak lebih dari 10 mikrogram/kg BB artinya untuk pasien dengan bobot badan 40 kg, dosis tidak melebihi 400 mikrogram (0,4 mg) (Aronson, 1983).

Metformin dieksresikan dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal sekitar 90% dalam waktu 12 jam (Bailey & Turner, 1996). Pemberian metformin pada pasien gagal ginjal harus diperhatikan terutama pada pasien dengan bersihan kreatinin dibawah 45mL/menit, sedangkan untuk pasien dengan bersihan kreatinin dibawah 30mL/menit penggunaan metformin dihindari untuk menghindari terjadinya

efek asidosis laktat (BNF, 2009). Asidosislaktatmerupakan kondisiklinisterja dinyapeningkatan ion H⁺ yang ditanda dengankadarlaktatdalamdarah>5 mMdan pH cairan arterial <7,25.Pada data hasil penelitian, pasien yang menggunakan metformin memiliki bersihan kreatinin 17,97mL/menit. Pasien tersebut seharusnya sudah tidak lagi diberikan metformin karena kontraindikasi terhadap fungsi ginjalnya (BNF, 2009).

Dari hasil penelitian yang telah ada, asidosis laktat merupakan efek buruk yang serius dari penggunaan metformin walaupun kasus ini jarang terjadi. Angka kejadian berkisar 1-8 % kasus dalam 1000 pasien dalam satu tahun. Hampir semua pasien yang mengalami asidosis laktatdiakibatkan penggunaan metformin yang kontraindikasi dengan pasien gagal ginjal (Bailey, 1992; Hermann & Melander, 1992).

Penggunaan ranitidin ditemukan 1 kasus dari hasil penelitian. Dari hasil perhitungan farmakokinetika, dosis yang diberikan dokter tidak melebihi batas dosis yang dihitung berdasarkan fungsi ginjal pasien yang dihitung dengan persamaan farmakokinetik. Ranitidin dieksresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah sekitar 30% untuk dosis oral dan 70% untuk dosis intravena (Sweetman, 2009). Berdasarkan penelitian yang telah ada sebelumnya, ranitidin akan mengalami perpanjangan waktu paruh eliminasi pada pasien gagal ginjal di bandingkan dengan pasien yang memiliki fungsi ginjal yang normal. Perpanjangan waktu paruh eliminasi ranitidin ini akan proporsional dengan tingkat kerusakan ginjal yang digambarkan dengan nilai laju filtrasi glomerulus (bersihan kreatinin)(Dixon, Borg-Cotanzi, Langley, Lacey & Toon, 1994). Berdasarkan hal tersebut direkomendasikan untuk mengurangi dosis

ranitidin pada pasien yang mengalami gagal ginjal. Dalam informasi tersebut dinyatakan bahwa pasien dengan bersihan kreatinin kurang dari 50mL/menit dosis oral yang direkomendasikan adalah 150mg/hari, dengan pengawasan dosis dapat ditingkatkan menjadi 150mg/12jam sedangkan untuk dosis intravena beberapa negara memiliki rekomendasi yang berbeda. Di Inggris, dosis intravena yang direkomendasikan adalah 25mg/hari dengan frekuensi yang disesuaikan, sedangkan di Amerika Serikat dosis intravena yang direkomendasikan adalah 50mg untuk 18-24jam dan dapat ditingkatkan menjadi setiap 12 jam dengan pengawasan yang ketat dan dapat lebih ditingkatkan lagi apabila memang sangat dibutuhkan.

Data penelitian juga menunjukkan terdapat 22 kasus penggunaan furosemide (Lasix®) dengan dosis yang diberikan dokter 20mg-100mg/hari. Berdasarkan literatur, furosemide diindikasikan sebagai diuretik untuk udem dan hipertensi dengan dosis 20-40mg/ hari untuk udem, 80-120mg/hari untuk udem resisten dan 40-80mg/hari untuk terapi hipertensi (BNF, 2009). Untuk pasien yang mengalami gagal ginjal, dosis furosemide lebih besar, yaitu 40mg-200mg/hari (Brater, 1998; 1993). Hal ini disebabkan karena pada pasien gagal ginjal akan terjadi penurunan bioavailabilitas dari furosemide (Siu-Kim & Chan, 2009). Penggunaan furosemide dengan dosis tinggi (5-10 mg/kg/hari) pada dewasa dengan riwayat gagal ginjal kronik dapat menyebabkan penurunan 40% bersihan kreatinin yang artinya akan memperparah penyakit ginjal pasien (Cotter, et al, 1997).

Sekitar $66 \pm 7\%$ furosemide diekskresikan dalam bentuk bebas melalui ginjal (Shargelet al, 2005) dengan waktu paruh 0,3-1,5 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal, $1,9 \pm 0,1$ jam pada pasien

gangguan fungsi ginjal dan $2,3 \pm 0,4$ jam pada pasien sirosis (Brater, 1998). Walaupun waktu paruh furosemide mengalami perpanjangan pada pasien gagal ginjal, penyesuaian dosis furosemide untuk pasien gagal ginjal tidak dihitung dengan persamaan farmakokinetik, melainkan berdasarkan respon klinis pasien (Anderson, 2002).

Sama halnya dengan furosemide, penyesuaian dosis hidrochlorothiazide tidak dihitung dengan persamaan farmakokinetika melainkan berdasarkan respon klinis pada pasien (Anderson, 2002). Walaupun penyesuaian dosis hidrochlorothiazide pada pasien gagal ginjal tidak dihitung secara farmakokinetik, namun untuk pasien dengan bersihan kreatinin <30ml/menit penggunaan hidrochlorothiazide seharusnya dihindari karena hidrochlorothiazide dan diuretik golongan thiazide lainnya sudah tidak efektif lagi namun dapat tetap diberikan apabila dikombinasikan dengan obat golongan diuretik loop (Aronoff, Berns & Brier, 1999).

Hydrochlorothiazide diekskresikan hampir 95% melalui ginjal terutama dalam bentuk tidak berubah. Bioavailabilitas oralnya $17 \pm 15\%$ pada individu normal, akan mengalami peningkatan apabila penggunaan bersama dengan antikolinergik dan penurunan pada individu dengan gagal jantung dan pasca pembedahan saluran pencernaan (Beermann & Groschinsky-Grind, 1980).

Dari hasil penelitian ditemukan 4 kasus penggunaan hidrochlorothiazide dengan dosis 12,5 mg (3 kasus) dan 50 mg (1 kasus). Berdasarkan literatur, dosis hidrochlorothiazide yang digunakan adalah 12,5mg-50mg/hari untuk terapi hipertensi dan 25-200mg/hari untuk terapi

udem (Anderson, 2002). Dari data hasil penelitian, pada ke-4 kasus penggunaan hydrochlorothiazide semua pasien memiliki bersihan kreatinin dibawah 30mL/menit. Seharusnya keempat pasien tersebut sudah tidak lagi diberikan diuretik golongan thiazide karena sudah tidak efektif lagi (pemberian dalam bentuk tunggal). Untuk mengatasi kasus tersebut, diuretik golongan thiazide masih dapat digunakan apabila dikombinasi dengan diuretik loop.

Obat lain yang dieksresikan sebagian besar melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah yang banyak ditemukan dari data hasil penelitian adalah Ceftriaxone. Dari 48 orang pasien, 31 diantaranya menggunakan ceftriaxone dengan dosis 2g/hari dengan pemberian secara intravena (bolus). Ceftriaxone dieksresikan 40-65% melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah. Ceftriaxone mempunyai profil farmakokinetik nonlinear *dose-dependent* karena ikatan proteinnya. Sekitar 85-95% terikat dengan protein plasma tergantung pada konsentrasi Ceftriaxone (Yuk, Nightingale, & Quintiliani, 1989). Farmakokinetik Ceftriaxone tidak mengalami perubahan yang berarti pada gagal ginjal stadium rendah (*mild*) sampai stadium sedang (*moderate*) namun waktu paruhnya dapat mengalami perpanjangan pada gagal ginjal stadium parah (*severe*) hingga gagal ginjal stadium akhir. Penyesuaian dosis diperlukan untuk pasien gagal ginjal parah (*severe*) terutama yang memiliki bersihan kreatinin kurang dari 10mL/menit yaitu dengan dosis yang tidak melebihi 2g/hari (Patel, et al, 1984).

Dari 31 kasus penggunaan Ceftriaxone yang ditemukan dari hasil penelitian, semua pasien diberikan dengan dosis 2 gram secara intravena. Artinya tidak ada dosis Ceftriaxone yang melebihi dosis individual terutama untuk pasien yang

memiliki bersihan kreatinin dibawah 10mL/menit.

KESIMPULAN

1. Dari 48 pasien gagal ginjal yang diambil sebagai data penelitian jenis obat yang diterima pasien yang memperberat fungsi ginjal adalah furosemide (fe = 66±7%; 22 kasus), captopril (fe = 40-50%; 8 kasus), ceftriaxone (fe 40-65%; 31 kasus), ciprofloxacin (fe = 40-50% oral; >70% iv; 9 kasus), digoxin (fe = 60±11%; 1 kasus), hydrochlorothiazide (fe = 95%; 4 kasus), ranitidin (fe = 30% oral; 70% iv; 1 kasus) dan metformin (fe 90%; 1 kasus).
2. Sebanyak 7,84 % penggunaan obat ditemukan melebihi dosis individual yang dihitung secara farmakokinetik yang meliputi 1 dari 8 kasus penggunaan captopril, 2 dari 9 kasus penggunaan ciprofloxacin dan 1 dari 1 kasus penggunaan metformin.
3. Terdapat 4 kasus penggunaan Hidroklorotiazid pada pasien dengan bersihan kreatinin <30 mL/menit, yang seharusnya dihindari karena sudah tidak efektif lagi.

SARAN

1. Fungsi ginjal pasien masih ditetapkan berdasarkan kadar kreatinin serum pasien, seharusnya ditetapkan berdasarkan data bersihan kreatinin (ClCr) pasien yang dihitung berdasarkan kriteria sesuai
2. Pemilihan jenis obat dan penetapan dosis obat perlu menjadi perhatian serius semua pihak terkait untuk mencegah penurunan kualitas hidup pasien

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, P. O. 2002. Drug Monograph. In Philip O. A, James E.K, William G. T. *Handbook of Clinical Drug Data*. United States: The McGraw-Hill Companies.
- Anonymous. 2009. *British National Formulary*. London: BMJ Group and RPS Publishing.
- Aronoff, G. R., Berns, J. S., Brier, M. E. 1999. *Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults*. 4thed. Philadelphia:ACCP.
- Aronson, J. K. 1983. Clinical pharmacokinetics of cardiac glycosides in patients with renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet*, 8, 155–78.
- Ashley, C., Currie, A. 2009. *Renal Drug Handbook* 3rd ed. New York: Radcliffe Publishing.
- Bauer, L. A. 2006. *Clinical Pharmacokinetics Handbook*. Washington: McGraw Hill.
- Bailey, C. J., Turner, R. C. 1996. Metformin. *New England Journal of Medicine*, 334, 575-579.
- Beermann, B., Groschinsky-Grind, M. 1980. Clinical pharmacokinetics of diuretics. *Clin Pharmacokinet*, 5, 221–45.
- Brater, D. C. 1998 . Diuretic therapy. *N Engl J Med*, 339, 387–95.
- Brater, D. C. 1993. Resistance to diuretics: mechanisms and clinical implications. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 22, 349–369.
- Cotter, G., Weissgarten, J., Metzko, E., Moshkovitz, Y., Litinski, I., Tavori, U., Perry, C., Zaidenstein, R., Golik, A. 1997 Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 62, 187–193.
- Czock, D., Rasche, F. M. 2005. Dose Adjustment Of Ciprofloxacin In Renal Failure: Reduce the Dose or Prolong the Administration Interval? *Eur J Med Res*, 10, 145-148.
- Dixon, J. S., Borg-Contanzi, J. M., Langley, S. J., Lacey, L. F., Toon, S. 1994. The effect of renal function on the pharmacokinetics of ranitidine. *Eur J Clin Pharmacol*, 46, 167–171.
- Doherty, J. E., De-Soyza, N., Kane, J. J., Bisset, J. K., Murphy, M. L. 1978. Clinical pharmacokinetics of digitalis glycosides. *Prog Cardiovasc Dis*, 21, 141–158.
- Drummer, O. H., Workman, B. S., Miach, P. J., Jarrot, B., Louis, W. J. 1987. The pharmacokinetics of captopril and captopril disulfide conjugates in uraemic patients on maintenance dialysis: comparison with patients with normal renal function. *Eur J Clin Pharmacol*, 32, 267–271.
- Duchin, K. L., McKinstry, D. N., Cohen, A. I., Migdalof, B. H. 1988. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. *Clin Pharmacokinet*, 14, 241–259.
- Falconnier, A. D., Haefeli, W. E., Schoenenberger, R. A., Surber, C., Martin-Facklam, M. 2001. Drug Dosing in Patient with Renal Failure Optimized by Immediate Concurrent Feedback. *JGIM*, 16, 369–375.
- Frizzel, J.P. 2001. *Handbook of Pathophysiology*. Philadelphia: Springhouse Corporation.
- Hermann, L. S., Melander, A. 1992. Biguanides: basic aspects and

- clinical uses. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International textbook of diabetes mellitus*. Vol. 1. Chichester, England: John Wiley, 773-795.
- Hewlet, T. 2004. Nephrotoxic Drug. *Canadian Family Physician*, 50, 5, 709-711.
- Iisalo, E. 1977. Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet*, 2, 1-16.
- Jenkins, A. C., Dreslinki, G. R., Tadros, S. S., Groel, J. T., Fand, R., Herczeg, S. A. 1985. Captopril in hypertension: seven years later. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 (suppl 1), 96-101.
- Joy, S.M., Kshirsagar, A., Franceschini, N. 2008. Chronic Kidney Disease. In Gary R. Matzke. *Pharmacotherapy : A Pathophysiology Approach*. United State: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Katzung, B. G. 2001. *Basic and Clinical Pharmacokinetics*. United States: The McGraw-Hill Companies.
- Lomaestro, B.M. 2000. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Safety*, 22, 479-485.
- Lowey A. R., Jackson M. N. 2008. A survey of extemporaneous dispensing activity in NHS trusts in Yorkshire, the North-East and London. *Hosp Pharmacist*, 15, 217-219
- Matzke, G. R., Frye, R. F. 1997. Drug administration in patients with renal insufficiency: minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug Safety*, 16, 205-231.
- Mulyani, Y. 2005. *Evaluasi Penggunaan Obat pada Penderita Gangguan Fungsi Ginjal, Usia Lanjut, Hipertensi dan Diabetes Melitus di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Perjan Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung* (Tesis). Bandung: ITB.
- Munar, M.Y, Singh, H. 2007. Drug Dosing Adjustment in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Academy of Family Physician*, 75, 10, 1487-1496.
- Olivera, M. E., Manzo, R. H., Junginger, H. E., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S., Dressman, J. B., Barends, D.M. 2010. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ciprofloxacin Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10, 1-12.
- Patel, I. H., Sugihara, J. G., Weinfeld, R. E., Wong, E. G., Siemsen, A. W., Berman, S. J. 1984. Ceftriaxone pharmacokinetics in patients with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*; 25, 438-442.
- Raja, N., Miller, W. E., McMillan, R, Mason, J. R. 1998. Ciprofloxacin-associated Acute Renal Failure in Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Rescue. *Bone Marrow Transplantation*, 21, 1283-1284.
- Sweetman, C. S. 2009. *Martindale, The Complete Drug Reference*. Thirty-six editon. London-Chicago: Pharmaceutical Press.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A. B. C. 2005. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Fifth edition. United States : The McGraw-Hill Companies.
- Siu-Kim, C., Chan, L. K. 2009. Drug Dose in Patient with Renal Impairment. In Kar Neng Lai. *A Practical Manual of Renal Medicine*. Hongkong: World Scientific.
- Vance-Bryan, K., Kyle, G., David, R. P., Rotschafer, J. C. 1990. Clinical

- pharmacokinetics of
ciprofloxacin. *Clin
Pharmacokinet*; 19, 434–461.
- Yuk, J-H., Nightingale, C. H., Quintiliani,
R. 1989. Clinical
pharmacokinetics of ceftriaxone.
Clin Pharmacokinet, 17, 223–235.
- Yulianti, T., Hakim, L., Putranto, W.
2007. *Evaluasi Penggunaan Antibiotik
pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik
Rawat Inap di RSUD Dr Moewardi
Surakarta Periode September-
November 2007* (Tesis).
Yogyakarta: UGM.