

Penyesuaian Dosis Obat Pasien Penyakit Ginjal Kronik di RSUD Kardinah Tegal

Drug Dosage Adjustment of Chronic Kidney Disease Patients at Kardinah Hospital Tegal

Nur Amalia Rosyada^{1*}, Purwantiningsih², Tri Murti Andayani²

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Nur Amalia Rosyada: Email: nur.amalia.rr@gmail.com

Submitted: 08-06-2022

Revised: 17-07-2022

Accepted: 19-07-2022

ABSTRAK

Adanya gangguan pada ginjal dapat menyebabkan akumulasi obat dan dapat menginduksi nefrotoksitas. Hal ini dapat dihindari dengan pemilihan dan penyesuaian dosis obat yang tepat untuk memastikan luaran klinik yang optimal dan mencegah terjadinya efek samping obat. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan melihat prevalensi kesesuaian dosis obat pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dan hubungan kesesuaian dosis obat dengan luaran klinik di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kardinah. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan kohort dan pengambilan data secara retrospektif. Subjek penelitian adalah pasien PGK rawat inap di RSUD Kardinah periode tahun 2019, data diperoleh dari rekam medik. Perhitungan estimasi laju filtrasi glomerulus menggunakan formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) dan kesesuaian obat dibandingkan dengan pustaka dan formula Giusti Hayton. Analisis data statistik dalam penelitian ini menggunakan *chi square test* untuk mengetahui hubungan antara kesesuaian dosis obat dengan luaran klinik pasien PGK di RSUD Kardinah. Analisis data multivariat menggunakan *multiple logistic regression* untuk melihat hubungan variabel perancu dengan luaran klinik. Hasil penelitian menunjukkan dari 84 rekam medik sejumlah 829 obat diresepkan, 427 obat (51,5%) diantaranya memerlukan penyesuaian dosis. Dari 427 obat tersebut, obat yang sesuai dosis sebanyak 376 obat (88%) dengan luaran klinik membaik 336 obat (89%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kesesuaian dosis dengan luaran klinik (RR=1,222, 95% CI=0,994-1,503, p=0,074). Variabel perancu yang mempengaruhi luaran klinik adalah hemodialisis (RR = 4,643, 95% CI=1,11-19,425, p=0,036).

Kata kunci: CKD-EPI; kesesuaian dosis obat; luaran klinik; penyakit ginjal kronik

ABSTRACT

Disorders in the kidneys can lead to drug accumulation and can induce nephrotoxicity. It can be avoided by proper selection and dose adjustment to ensure optimal clinical outcomes and prevent drug side effects. This study was conducted with the aim of the prevalence of dose adjustment in CKD patients and the relationship between dose adjustment and clinical outcomes at Kardinah Hospital. This study used an analytic observational method with a cohort design and retrospective data collection. The research subjects were inpatient CKD patients at Kardinah Hospital for the period 2019, data obtained from medical records. Calculation of the estimated glomerular filtration rate using the CKD-EPI formula and the dose adjustment was compared with the literature and Giusti Hayton's formula. Statistical data analysis in this study used the chi square test to determine the relationship between drug adjustment and the clinical outcome of CKD patients at Kardinah Hospital. Multivariate data analysis used multiple logistic regression to see the relationship of confounding variables with clinical outcomes. The results showed that from 84 medical records, a total of 829 drugs were prescribed, and 427 drugs (51.5%) of which required dose adjustment. There were 376 from 427 drugs (88%) that have an appropriate doses, and an improving of clinical outcomes were 336 drugs (89%). There was not significant relationship between dose adjustment and clinical outcome (RR=1,222, 95% CI=0,994-1,503, p=0,074). Variable that affects clinical outcome is hemodialysis (RR = 4.643, 95% CI=1,11-19,425, p=0,036).

Keywords: Chronic Kidney Disease; CKD-EPI; clinical outcome; dose adjustment

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ penting yang berfungsi menjaga komposisi darah dengan mencegah menumpuknya limbah dan mengendalikan keseimbangan cairan dalam tubuh, menjaga level elektrolit seperti sodium, potasium, dan fosfat tetap stabil, serta memproduksi hormon dan enzim yang membantu dalam mengendalikan tekanan darah, membuat sel darah merah dan menjaga tulang tetap kuat (Kemenkes, 2017). Berdasarkan fungsi ginjal di atas, maka diperlukan perhatian agar organ tersebut dapat berfungsi dengan baik. Gangguan pada ginjal dapat berupa penyakit ginjal kronik (PGK) yang didefinisikan sebagai kerusakan ginjal dan / atau penurunan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² selama minimal 3 bulan (KDIGO, 2013).

Banyak obat yang diekskresikan melalui ginjal terutama obat larut air baik melalui sekresi tubular, filtrasi glomerulus, ataupun kombinasi keduanya. Obat tersebut diekskresikan dalam bentuk tidak berubah ataupun sebagai metabolit. Adanya gangguan pada ginjal dapat menyebabkan akumulasi obat dan dapat menginduksi nefrotoksitas (Soetikno dkk., 2009). Fungsi ginjal merupakan faktor penting untuk dipertimbangkan pada pemberian dosis obat terutama obat yang dieliminasi melalui ginjal. Beberapa studi klinik menunjukkan ketidakpatuhan pada pedoman pendosisan ginjal sangat tinggi dan hal ini dapat mempengaruhi luaran klinik pasien yang lebih buruk (Jarab dkk., 2020).

Masalah terkait obat yang mungkin terjadi akibat gangguan ginjal dapat dihindari dengan pemilihan dan penyesuaian dosis obat yang tepat untuk memastikan luaran klinik yang optimal dan mencegah terjadinya efek samping obat. Pedoman *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults* menyarankan metode untuk penyesuaian dosis pemeliharaan adalah penurunan dosis, memperpanjang interval dosis atau keduanya (Munar dan Singh, 2007).

Penelitian yang berhubungan dengan penyesuaian dosis obat terhadap luaran klinik telah diteliti oleh Andriani dkk (2019) yang menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara penyesuaian dosis obat dengan luaran klinik padapatient yang menderita CKD. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian Haryati dkk., (2019) yang menunjukkan tidak ada hubungan

yang bermakna antara ketepatan dosis dengan luaran klinik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kesesuaian dosis obat dan hubungan antara kesesuaian dosis dengan luaran klinik pada pasien PGK yang menjalani rawat inap.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental analitik dengan menggunakan rancangan penelitian kohort retrospektif. Penelitian ini dilakukan di RSUD Kardinah Tegal dengan mengambil data rekam medik pasien bulan Januari-Desember 2019. Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapat persetujuan komite etik oleh *MHREC Faculty of Medicine Gajah Mada University-Dr. Sardjito General Hospital* dengan nomor Ref: KE/FK/1097/EC/2021.

Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah pasien rawat inap dengan diagnosis penyakit ginjal kronik usia ≥ 18 tahun dan menerima minimal 1 obat yang memerlukan penyesuaian dosis dengan data rekam medik lengkap. Pasien dengan masa perawatan < 48 jam dan ibu hamil dieksklusi dari penelitian ini. Sejumlah 84 rekam medik pasien digunakan pada penelitian ini yang diambil dengan *consecutive sampling*.

Kesesuaian Dosis Obat

Fungsi ginjal pasien diestimasi dengan menghitung laju filtrasi glomerulus (eGFR) menggunakan formula CKD-EPI sesuai persamaan :

$$GFR_{laki-laki} = 141 \times \min\left(\frac{SCr}{k}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{SCr}{k}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{usia}$$

$$GFR_{wanita} = 1,018 \times GFR_{laki-laki}$$

Keterangan : K : 0,7 untuk wanita dan 0,9 untuk laki-laki; α : - 0,329 untuk wanita dan -0,411 untuk laki-laki; min mengindikasikan minimum $\frac{SCr}{k}$ atau 1, dan max mengindikasikan maksimum $\frac{SCr}{k}$ atau 1.

Menilai kesesuaian dosis obat berdasarkan pustaka *Drug Information Handbook, 27th ed* tahun 2018 dan *The Renal Drug Handbook 5th ed* tahun 2017.

Jika dosis tidak sesuai pustaka, maka dihitung menggunakan formula Giusti Hayton sebagai berikut :

$$G = \frac{K_U}{K_N} = 1 - f_e \left(1 - \frac{CL_{Cr}^U}{CL_{Cr}^N} \right)$$

$$D_u = DN \times G$$

Keterangan : G = Faktor Giusti Hayton; f_e = fraksi obat yang diekskresi *unchanged* melalui urin; D_U = dosis pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal; D_N = dosis pada pasien dengan fungsi ginjal normal; K_U = tetapan kecepatan eliminasi pasien dengan penurunan fungsi ginjal; K_N = tetapan kecepatan eliminasi pasien dengan fungsi ginjal normal.

Luaran Klinik Obat

Data luaran klinik dibedakan menjadi membaik dan tidak membaik. Luaran klinik dikatakan membaik bila ditemukan perbaikan tanda vital pasien, tanda/gejala klinik pasien, hasil laboratorium dan/ atau keterangan membaik dari dokter yang merawat. Luaran klinik tidak membaik, bila tidak ditemukan perbaikan tanda vital pasien, tanda/gejala klinik pasien, hasil laboratorium dan/ atau keterangan membaik dari dokter yang merawat.

Analisis Statistik

Karakteristik subjek penelitian dianalisis secara deskriptif. Analisis hubungan antara kesesuaian dosis obat dengan luaran klinik menggunakan uji *Chi-square*. Analisis data variabel perancu menggunakan analisis multivariat yaitu *multiple logistic regression*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data karakteristik subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, tahapan PGK, dan hemodialisis tertera pada Tabel I.

Data usia dibedakan menjadi dewasa (18-59 tahun) dan lanjut usia (≥ 60 tahun). Usia pasien rata-rata 51 tahun dengan rentang usia 25-91 tahun. Pada penelitian ini pasien dewasa 18-59 tahun (79%) lebih banyak daripada pasien lanjut usia ≥ 60 tahun (21%). Hal ini tidak sejalan dengan hasil Riskesdas tahun 2018 dimana prevalensi PGK tertinggi pada kategori usia 65-74 tahun (0,82%). Perbedaan data ini kemungkinan terjadi karena sesuai dengan data BPS dimana penduduk Kota Tegal pada tahun

2019 didominasi usia 15-59 tahun (65,82%) (BPS, 2019).

Pada penelitian ini, jumlah pasien laki-laki sebanyak 46 orang (55%) lebih banyak dibandingkan dengan jumlah pasien wanita 38 orang (45%). Hal ini sejalan dengan hasil Riskesdas tahun 2018 dimana prevalensi PGK pada laki-laki (0,42 %) lebih tinggi dibandingkan dengan wanita (0,35%) (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2019). Hal ini juga sesuai dengan data BPS dimana penduduk Kota Tegal tahun 2019 berjenis kelamin laki-laki (50,1%) sedikit lebih banyak dibandingkan wanita (49,9%) (BPS, 2019).

Penyakit penyerta yang dihitung menggunakan *Charlson Comorbidity Index* menunjukkan pasien dengan kategori ringan (≤ 3 poin skor CCI) sebanyak 73 orang (87%) dan kategori sedang (4-5 poin skor CCI) sebanyak 11 orang (13%). Hal ini sejalan dengan penelitian Andriani (2019) dimana pasien PGK dengan penyakit penyerta kategori ringan memiliki prevalensi tertinggi sebesar 60,5%. Penyakit penyerta yang diidap pasien antara lain anemia (22,5%), hipertensi (18,5%), diabetes mellitus (11%), *congestive heart failure* (10%), dan *hypertensive heart disease* (7%).

Glomerular Filtration Rate pasien yang dihitung menggunakan CKD-EPI menunjukkan bahwa pasien PGK tahap 5 ($GFR < 15$ mL/menit/1,73 m²) memiliki prevalensi tertinggi sebesar 89% (75 pasien), diikuti pasien PGK tahap 4 ($GFR 15-29$ mL/menit/1,73 m²) sebesar 11% (9 pasien). Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa mayoritas pasien PGK yang dirawat inap di rumah sakit adalah pasien PGK tahap 5, yaitu 83% pada penelitian Andriani (2019), 43,93% pada penelitian Veryanti (2018), dan 41,3% pada penelitian Tjekyan (2014). Hasil ini juga sejalan dengan data IRR 2018 yang menyatakan bahwa proporsi terbanyak adalah pasien yang memerlukan hemodialisis kronik, yaitu pasien PGK tahap 5 (IRR, 2018). Terdapat 3 pasien tahap 5 yang tidak menjalani HD. Menurut keterangan perawat, hal ini dikarenakan pasien menolak HD atau kondisi pasien yang buruk.

Berdasarkan hasil penelitian, pasien yang menjalani hemodialisis sebanyak 72 pasien (86%). Hal ini sejalan dengan prevalensi pasien PGK tahap 5 sebesar 75 pasien (89%). Hasil ini juga sejalan dengan data IRR 2018 yang menyatakan bahwa proporsi terbanyak adalah

Tabel I. Data Karakteristik Pasien Rawat Inap dengan Diagnosis PGK di RSUD Kardinah Tegal

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=84)	Persentase (%)	Rata-rata ± SD
Usia			
18-59 tahun	66	79	50,7 ± 11,6
≥ 60 tahun	18	21	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	46	55	
Wanita	38	45	
Penyakit Penyerta			
Ringan	73	87	
Sedang	11	13	
Berat	0	0	
Tahapan PGK			
Tahap 3	0	0	
Tahap 4	9	11	
Tahap 5	75	89	
Hemodialisis			
Hemodialisis	72	86	
Tidak Hemodialisis	12	14	

Keterangan : PGK = Penyakit Ginjal Kronik

pasien yang memerlukan hemodialisis kronik (IRR, 2018).

Kesesuaian Dosis Obat

Pada penelitian ini sejumlah 829 obat diresepkan. Dari 829 obat yang diresepkan, 402 obat (48,5%) tidak perlu penyesuaian dosis sedangkan 427 obat (51,5%) perlu penyesuaian dosis. Dari 427 obat yang perlu penyesuaian dosis, obat yang sesuai sebanyak 376 obat (88%) sedangkan 51 obat (12%) tidak sesuai.

Obat-obat yang belum tepat pendosisannya tersaji pada Tabel II, diantaranya sebagai berikut :

Asam traneksamat

Sebanyak 7 resep asam traneksamat dievaluasi pada penelitian ini, dengan 100% peresepan ditemukan ketidaksesuaian dosis. Asam traneksamat merupakan antifibrinolitik yang digunakan untuk mengatasi perdarahan. Asam traneksamat diekskresikan sebagai obat yang tidak berubah terutama oleh ekskresi urin melalui filtrasi glomerulus dengan nilai $f = 90\%$. Pada pasien dengan CrCl 10-20ml/min/1,73 m², dosis asam traneksamat yang dianjurkan adalah 10 mg/kg per 24 jam pada penggunaan injeksi dan 25 mg/kg tiap 12-24 jam pada penggunaan

peroral. Sedangkan pada pasien dengan CrCl <10ml/min/1,73 m², dosis yang dianjurkan adalah 5mg/kg per 24 jam pada penggunaan injeksi dan 12,5 mg/kg tiap 24 jam pada penggunaan peroral (Ashley dan Dunleavy, 2017). Sedangkan penyesuaian dosis berdasarkan formula Giusti Hayton adalah 61,25-193,6 mg/8 jam pada penggunaan injeksi dan 0,12-0,18 g/6-12 jam pada penggunaan peroral. Asam traneksamat dikontraindikasikan pada gangguan ginjal parah karena resiko akumulasi (Chaplin, 2016).

Sukralfat

Sebanyak 8 resep sukralfat dievaluasi pada penelitian ini, dengan 6 resep (75%) ditemukan ketidaksesuaian dosis. Sukralfat adalah garam aluminium hidroksida dan sukrosa sulfat yang tidak larut dalam air. Sukralfat digunakan terutama untuk pengobatan dan pencegahan tukak duodenum, serta untuk profilaksis ulkus stres pada pasien sakit kritis (Hemstreet, 2001). Sukralfat harus digunakan dengan hati-hati pada gangguan ginjal karena aluminium dapat diserap dan terakumulasi. Pada gangguan ginjal parah dan pasien yang menerima dialisis, sukralfat harus digunakan dengan ekstra hati-hati dan hanya

Tabel II. Daftar Obat yang Tidak Tepat Penyesuaian Dosis

Nama Obat	Jumlah peresepan N (%)	CrCl (ml/min)	Dosis Pemberian RS	Dosis Penyesuaian	
				DIH/Renal Drug Handbook	Giusti Hayton
Cefixim po	1 (0,23)	13	200 mg/12 jam	200 mg/24 jam	165-330 mg/24 jam
Cefotaxim iv	2 (0,46)	< 20	1 g/ 8 jam	0,5 g/8 jam	0,43-0,89 g/8 jam
Ceftazidim iv	1 (0,23)	3,7	1 g/8 jam	0,5-1 g/48 jam	333,25 mg/8 jam
Ceftriaxon iv	3 (0,69)	< 30	2 g/12 jam	maks. 2 g/ hari	0,4-1 g/12-24 jam
Ciprofloxacin po	2 (0,46)	5-29	500mg/12 jam	250-500 mg/18 jam	84,1-258,6 mg/12 jam
Cotrimoksazol po	1 (0,23)	3,3	480 mg/ 12 jam	240-480 mg/24 jam	201-403 mg/24 jam
Levofloxacin iv	1 (0,23)	3,9	500 mg/ 48 jam	Awal 250-500 mg lalu 125 mg/24-48 jam	41-123 mg/24 jam
Levofloxacin po	1 (0,23)	8,1	500 mg/ 24 jam	Awal 250-500 mg lalu 125 mg/24-48 jam	50-150 mg/24 jam
Allopurinol po	3 (0,69)	<10	300 mg/ 24 jam	100 mg/hari	89-267 mg/24 jam
		10-20	300 mg/ 24 jam	100-200 mg/hari	90-269 mg/24 jam
Asam traneksamat iv	6 (1,38)	<10	500 mg/8-12 jam	5 mg/kg/24 jam	61-175 mg/8 jam
		10-20	500 mg/ 12 jam	10 mg/ kg/ 24 jam	97-194 mg/ 8 jam
Asam traneksamat po	1 (0,23)	2,2	500 mg/ 12 jam	12,5 mg/ kg/24 jam	120-180 mg/6-12 jam
Cetirizin po	2 (0,46)	<10	10 mg/24 jam	5 mg/24 jam	2,2-4,4 mg/24 jam
Digoxin po	1 (0,23)	7,5	125 mcg/ 12 jam	62,5 mcg/ 24-48 jam	19-153 mcg/24 jam
Fondaparinux sc	2 (0,46)	< 10	2,5 mg/24 jam	Kontra indikasi	0,7 mg/24 jam
Hidroklorotiazid po	5 (1,15)	< 10	25-50 mg/ 24 jam	Tidak direkomendasi	
Ketorolac iv	3 (0,69)	< 10-20	30 mg/8 jam	Maks. 60 mg/hari	13-58 mg/24 jam
Meloxicam po	1 (0,23)	4,7	7,5 mg/12 jam	Tidak direkomendasi	5-14,5 mg/24 jam
Metformin po	3 (0,69)	<30	500 mg/8 jam	Kontra indikasi	60-185 mg/8 jam
Pregabalin po	2 (0,46)	<15	75 mg/24 jam	25 mg/hari	9-36 mg/24 jam
Ranitidin po	4 (0,92)	< 20	150 mg/ 12 jam	150 mg/24 jam	100 mg/12 jam atau 200 mg/24 jam
Sucralfat po	6 (1,38)	< 10-20	1,5 g/8 jam	2-4 g/hari	0,97 g/6 jam
		20-50	1,5 g/8 jam	4 g/hari	0,97 g/6 jam

Keterangan : DIH : Drug Information Handbook edisi 27,2018; iv : intravena; po : peroral; sc : subkutan; CrCl : *creatinine clearance* yang dihitung dengan formula CKD-EPI

untuk waktu yang singkat karena aluminium yang diserap terikat pada protein plasma dan tidak dapat didialisis. Pada pasien dengan CrCl 20-50ml/min/1,73 m², dosis sukralfat yang dianjurkan adalah 4g/hari dan pada CrCl < 10-20ml/min/1,73 m² adalah 2-4g/hari (Ashley dan Dunleavy, 2017). Akumulasi dan toksisitas aluminium telah dilaporkan dengan penggunaan sukralfat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Risiko toksisitas kemungkinan besar merupakan komplikasi jangka panjang. Pasien dengan gagal ginjal atau insufisiensi ginjal yang menjalani terapi sukralfat berkepanjangan harus dipantau potensi tanda-tanda toksisitas aluminium (Hemstreet, 2001). Manifestasi toksisitas aluminium seperti *dysarthria*, *apraxia*, *myoclonus*, *dementia*, kejang, dan *osteomalacia* tidak dipantau pada pasien ini.

Hidroklorotiazid

Dari hasil penelitian ditemukan 5 peresepan hidroklorotiazid, dengan 100% peresepan ditemukan ketidaksesuaian dosis. Tiazid adalah agen lini pertama untuk mengatasi hipertensi *uncomplicated*, namun tidak direkomendasikan jika kreatinin serum lebih tinggi dari 2,5 mg/dL atau jika klirens kreatinin lebih rendah dari 30 mL/menit (Munar dan Singh, 2007). Penggunaan hidroklorotiazid seharusnya dihindari pada pasien dengan klirens kreatinin < 30 mL/menit karena sudah tidak efektif lagi, tetapi dapat tetap diberikan bila dikombinasi dengan obat loop diuretic (Aronoff, 2007). Pada penelitian ini, hidroklorotiazid digunakan bersamaan dengan furosemid sehingga pasien dapat mencapai penurunan tekanan darah dan diperbolehkan pulang (luaran klinik membaik).

Ranitidin

Dari hasil penelitian ditemukan 4 peresepan ranitidin oral, dengan 100% peresepan ditemukan ketidaksesuaian dosis. Ranitidin diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah sekitar 30-35% untuk dosis oral (Ashley dan Dunleavy, 2017). Berdasarkan penelitian sebelumnya, pada pasien gagal ginjal ranitidine akan mengalami perpanjangan waktu paruh eliminasi dibandingkan pasien dengan fungsi ginjal normal. Perpanjangan waktu paruh eliminasi ini proporsional sesuai tingkat kerusakan ginjal yang ditandai dengan nilai laju filtrasi

glomerulus (Dixon dkk., 1994). Pasien dengan klirens kreatinin < 50 mL/menit maka dosis oral yang direkomendasikan adalah 150 mg/24 jam (Alexander dkk., 2018). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa eliminasi ranitidin cukup menurun pada insufisiensi ginjal sehingga dianjurkan dosis standar 150 mg harus dikurangi setengahnya sembari menjaga interval pemberian dosis tidak berubah (12 jam) pada pasien dengan gangguan ginjal berat (klirens kreatinin kurang dari 30 ml/menit) (A. Hammad dkk., 2016).

Ketorolak

Sebanyak 4 resep injeksi ketorolak dievaluasi pada penelitian ini, dengan 3 resep (75%) ditemukan ketidaksesuaian dosis. Efek samping ginjal dari NSAID termasuk gagal ginjal akut; sindrom nefrotik dengan nefritis interstisial; dan gagal ginjal kronis dengan atau tanpa glomerulopati, nefritis interstitial, dan nekrosis papiler. Risiko gagal ginjal akut tiga kali lebih tinggi pada pengguna NSAID daripada pengguna non-NSAID.

Efek samping lain dari NSAID termasuk penurunan ekskresi kalium, yang dapat menyebabkan hiperkalemia, dan penurunan ekskresi natrium, yang dapat menyebabkan edema perifer, tekanan darah tinggi, dan dekomensasi dari gagal jantung (Munar dan Singh, 2007). Efek samping pada penelitian ini tidak terjadi karena digunakan bersama dengan ranitidin dan dalam jangka waktu pendek (1-4 hari). Pada pasien dengan CrCl < 20 mL/menit, direkomendasikan untuk menghindari penggunaan ketorolak (Ashley dan Dunleavy, 2017), sedangkan menurut *Drug Information Handbook* dosis ketorolak 15 mg dosis tunggal atau 15mg/6 jam (maksimal 60mg/hari) (Alexander dkk., 2018).

Metformin

Metformin 90-100 % diekskresikan melalui ginjal, penggunaannya tidak direkomendasikan ketika kreatinin serum lebih tinggi dari 1,5 mg/dL pada pria atau 1,4 mg/dL pada wanita, pada pasien berusia lebih dari 80 tahun, atau

pada pasien dengan *chronic heart failure*. Perhatian utama tentang penggunaan metformin pada pasien dengan insufisiensi penyakit ginjal adalah kondisi hipoksemia lainnya (misalnya infark miokard akut, infeksi berat, penyakit pernafasan, penyakit hati)

Tabel III. Hubungan Kesesuaian Dosis Obat dengan Luaran Klinik

Kesesuaian Dosis	Luaran Klinik		Jumlah (N)	RR (95% CI)
	Membaik N (%)	Tidak Membaik N (%)		
Sesuai	44 (52,4%)	4 (4,8%)	48 (57,2%)	1,222 (0,994-1,503)
Tidak sesuai	27 (32,1%)	9 (10,7%)	36 (42,8%)	
Jumlah	71 (84,5%)	13 (15,5%)	84 (100%)	

Tabel IV. Hubungan Variabel Perancu dengan Luaran Klinik Obat

Variabel	RR	95% CI	p
Usia	2,408	0,618-9,379	0,205
Jenis kelamin	1,010	0,283-3,608	0,988
Penyakit penyerta	1,580	0,293-8,509	0,594
Tahapan PGK	0,477	0,086-2,662	0,399
Hemodialisis	4,643	1,110-19,425	0,036

meningkatkan risiko asidosis laktat (Munar dan Singh, 2007). Pada pasien dengan klirens kreatinin < 30 mL/menit, penggunaan metformin dikontraindikasikan (Alexander dkk., 2018). Dari hasil penelitian ditemukan 3 peresepan metformin, dengan 100% peresepan ditemukan ketidaksesuaian dosis. Sayangnya tidak didapat luaran klinik yang terkait penggunaan metformin. Penurunan GDS tidak dapat diamati karena tidak ada pemeriksaan GDS setelah penggunaan obat. Meskipun begitu, creatinin pasien tidak mengalami peningkatan disebabkan pasien menjalani hemodialisis dan penggunaan metformin dalam jangka waktu pendek (1-4 hari).

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon *dose-dependent*. Berdasarkan hasil penelitian, pada sebagian pasien yang menggunakan ciprofloxacin terjadi peningkatan nilai kreatinin serum. Pada beberapa kasus, penggunaan jangka panjang ciprofloxacin (1-8 minggu penggunaan berkelanjutan) menyebabkan gagal ginjal akut (Lomaestro, 2000). Terkait efek nefrotoksik ini, dosis pada pasien gagal ginjal harus disesuaikan untuk mengurangi risiko toksisitas.

Berdasarkan data farmakokinetik, 40-70% ciprofloxacin diekskresikan dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal (Ashley dan Dunleavy, 2017). Pada penelitian terdapat 2 peresepan ciprofloxacin oral, dengan 100% peresepan ditemukan ketidaksesuaian dosis.

Creatinine pasien tidak mengalami peningkatan disebabkan pasien menjalani hemodialisis.

Hubungan antara Kesesuaian Dosis Obat dengan Luaran Klinik Obat

Data luaran klinik dibedakan menjadi membaik dan tidak membaik. Dari 376 obat dengan dosis sesuai, 336 obat (89%) dengan luaran klinik membaik dan 40 obat (11%) dengan luaran klinik tidak membaik. Sedangkan dari 51 obat dengan dosis tidak sesuai, 39 obat (76,5%) dengan luaran klinik membaik dan 12 obat (23,5%) dengan luaran klinik tidak membaik. Luaran klinik dikatakan membaik/tidak membaik bila ditemukan perbaikan/perburukan tanda vital pasien, tanda/gejala klinik pasien, hasil laboratorium dan/atau keterangan membaik/memburuk dari dokter yang merawat. Luaran klinik yaitu data serum kreatinin dan luaran klinik lainnya berupa tanda-tanda vital (skala nyeri, suhu tubuh, tekanan darah, nadi) dan hasil laboratorium (leukosit, kadar gula darah, kadar kolesterol, kadar asam urat). Luaran klinik dinilai minimal memenuhi 1 kriteria di atas misalnya keterangan dari dokter yang merawat. Luaran klinik membaik misalnya pasien diperbolehkan pulang dan luaran klinik tidak membaik misalnya pasien meninggal.

Hasil analisis data hubungan antara kesesuaian dosis obat dengan luaran klinik obat tersaji pada Tabel III. Hasil uji statistik menggunakan *Chi Square* menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kesesuaian dosis

obat dengan luaran klinik ($p = 0,074$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Haryati dkk., (2019) yang menyatakan terdapat tidak ada hubungan yang bermakna antara ketepatan dosis dengan *outcome clinic*. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ketepatan dosis antidiabetik oral dengan *outcome clinic* (Oktaviani, 2016; Praptiwi, 2017).

Variabel perancu yang dianalisis pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, tahapan PGK, dan hemodialisis. Hasil uji statistik analisis multivariat menggunakan *multiple logistic regression* pada Tabel IV menunjukkan hemodialisis memiliki hubungan dengan luaran klinik ($p=0,036$). Banyak penelitian telah menunjukkan korelasi yang kuat antara HD dan luaran klinik. Penelitian yang dilakukan El-Sheikh dan El-Ghazaly menunjukkan korelasi positif antara dialisis dan hemoglobin, albumin serum, tingkat katabolik protein yang dinormalisasi, dan kesehatan fisik (El-Sheikh dan El-Ghazaly, 2016).

Keterbatasan penelitian ini antara lain pertama, karena menggunakan metode retrospektif menyebabkan luaran klinik didasarkan pada catatan di rekam medik sehingga tidak dapat dikonfirmasi terkait parameter laboratorium atau tanda/gejala untuk masing-masing obat. Kedua, keterbatasan jumlah sampel. Dari jumlah sampel minimal 42 pasien, pada penelitian ini kelompok yang tidak sesuai dosis hanya 36 pasien. Ketiga, durasi pemberian obat tidak diteliti pada penelitian ini. Keempat, dikarenakan sebagian besar pasien menjalani HD pada penelitian ini, tidak tercantumnya waktu pemberian obat dan tidak diketahui jumlah HD pasien tiap minggu menjadi keterbatasan pada penelitian ini. Kelima, jenis penyakit (terutama infeksi) dan tingkat keparahan pasien tidak tercantum menyebabkan pertimbangan dalam kesesuaian dosis berdasarkan indikasi penyakit menjadi bias.

KESIMPULAN

Prevalensi kesesuaian dosis obat pada pasien PGK adalah 48 pasien (57%) sesuai dosis dan 36 pasien (43%) tidak sesuai dosis. Tidak terdapat hubungan antara kesesuaian dosis obat dengan luaran klinik obat ($p=0,074$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) sebagai penyandang dana dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- A. Hammad, M., Khamis, A.A., Al-Akhali, K.M., M. Ali, T., M. Alasmri, A., Al-Ahmari, E.M., dkk., 2016. Evaluation of Drug Dosing in Renal Failure. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, **11**: 39–50.
- Alexander, J.F., Al-Gain, R., Al-Jazairi, A., dkk., 2018. *Drug Information Handbook A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals*, 27 ed. American Pharmacists Associations.
- Andriani, S., Rahmawati, F., dan Andayani, T.M., 2019. Penyesuaian Dosis Obat pada Pasien Gagal Ginjal Kronis Rawat Inap di Rumah Sakit Kabupaten Tegal, Indonesia **17**: 8.
- Aronoff, G.R., Bennett, W.M., Berns, J.S., Brier, M.E., Kasbekar, N., Mueller, B.A., Pasko, D.A., dan Smoyer, W.E., 2007. *Drug Prescribing in Renal Failure Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th ed. Philadelphia : ACP.
- Ashley, C. dan Dunleavy, A., 2017. *The Renal Drug Handbook*, 5 ed. CRC Press.
- BPS, 2019. Persentase Penduduk menurut Kelompok Umur dan Jenis Kelamin di Kota Tegal 2017-2019, URL: <https://jateng.bps.go.id/indicator/12/1071/1/persentase-penduduk-menurut-kelompok-umur-dan-jenis-kelamin-di-kota-tegal.html> (diakses tanggal 31/5/2022).
- Chaplin, S., 2016. The use of tranexamic acid in reducing bleeding complications. *The Journal of Haemophilia Practice*, **3**: 62–70.
- Dixon, J.S., Borg-Costanzi, J.M., Langley, S.J., Lacey, L.F., dan Toon, S., 1994. The effect of renal function on the pharmacokinetics of ranitidine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **46**: .
- El-Sheikh, M., dan El-Ghazaly, G., 2016. Assessment of hemodialysis adequacy in patients with chronic kidney disease in the hemodialysis unit at Tanta University Hospital in Egypt. *Indian journal of nephrology*, **26**(6), 398–404.
- Haryati, N., Rahmawati, F., dan Wahyono, D., 2019. Penyesuaian Dosis Obat

- Berdasarkan Nilai Kreatinin Klirens pada Pasien Geriatri Rawat Inap di Rsup Dr. Kariadi Semarang, Indonesia. *Majalah Farmaseutik*, **15**: 75.
- Hemstreet, B.A., 2001. Use of Sucralfate in Renal Failure 5.
- Indonesian Renal Registry, 2019. 11th Report of Indonesian Renal Registry 2018.
- Jarab, F., Jarab, A.S., Mukattash, T.L., Nusairat, B., dan Alshogran, O.Y., 2020. Antibiotic dosing adjustments in patients with declined kidney function at a tertiary hospital in Jordan. *International Journal of Clinical Practice*, **74**: .
- KDIGO, 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kementerian Kesehatan RI, 2017. Situasi Penyakit Ginjal Kronis, Infodatin.
- Lomaestro, B.M., 2000. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Safety*, **22**: 479-485.
- Munar, M.Y. dan Singh, H., 2007. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease **75**: 10.
- Oktaviani, E., Wahyono, D., dan Probosuseno, 2016. Evaluasi Pendosisan Antidiabetik Oral Pada Pasien DM Tipe 2 Dengan Gangguan Fungsi Ginjal Rawat Jalan Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.
- Praptiwi, Wahyono, D., dan Probosuseno, 2017. Evaluasi Pendosisan Antidiabetika Oral Pada Pasien DM Tipe 2 Geriatri Dengan Gangguan Fungsi Ginjal Rawat Jalan Di RSUD Sleman Yogyakarta.
- Soetikno, V., Effendi, I., Nafrialdi, N., dan Setiabudy, R., 2009. A survey on the appropriateness of drug therapy in patients with renal dysfunction at the Internal Medicine Ward FMUI/Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. *Medical Journal of Indonesia*, 108.
- Tjekyan, R.M.S., 2014. Prevalensi dan Faktor Risiko Penyakit Ginjal Kronik di RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang 8
- Veryanti, P.R. dan Meiliana, M.L., 2018. Evaluasi Kesesuaian Dosis Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik **11**: 6.