

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Dari hasil penelitian mengenai *drug related problem* pasien DM tipe 2 komplikasi CKD di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang terhadap rekam medis pada periode 1 Maret 2014 – 31 Maret 2015, telah diperoleh 54 sampel sesuai kriteria inklusi yaitu telah terdiagnosa DM tipe 2 sebelum terdiagnosa CKD dan mempunyai rekam medis 3 bulan sebelumnya. Insiden terjadinya DM tipe 2 biasanya muncul pada pasien yang berusia di atas 35 tahun (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik. 2005). Dari hasil penelitian yang ada diketahui usia paling rendah dari sampel adalah 38 tahun dan yang paling tinggi adalah 77 tahun. Prevalensi DM tipe 2 pada wanita lebih besar daripada pria (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik. 2005), dan hal ini tercermin pada hasil penelitian yang menunjukkan 53,7% pasien DM tipe 2 komplikasi CKD di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang berjenis kelamin wanita (tabel 5.1).

Hasil pengumpulan data dari rekam medis pasien dapat dilihat bahwa hampir semua pasien DM tipe 2 komplikasi CKD mendapatkan terapi antidiabetika dan antihipertensi, hal ini dikarenakan kondisi hiperglikemi dan hipertensi tersebut menjadi faktor utama yang mempercepat progresivitas kerusakan ginjal. Kondisi hiperglikemi dapat menginduksi penebalan membran basal glomerulus ginjal (terjadi proliferasi sel-sel mesangium), meningkatkan sintesis matriks sel, menyebabkan vasokonstriksi, menyebabkan gangguan terhadap siklus sel, dan mempercepat kematian sel endotel yang pada akhirnya menyebabkan hiperfiltrasi glomerulus. Patogenesis terjadinya kerusakan ginjal

pada pasien diabetes mellitus antara lain karena pembentukan sorbitol melalui jalur poliol (*polyol pathway*), peningkatan pembentukan AGE's (*Advanced Glycosylation End Product*), aktivasi protein kinase C (PKC) dan peningkatan hexosamin (Hovind, 2005). Dengan pengendalian gula darah secara baik, diharapkan dapat menurunkan terjadinya mikroalbuminuria dan makroalbuminuria serta dapat menurunkan risiko nefropati pada pasien diabetes mellitus (Hasslacher, 2001).

Dari tabel 5.4 dapat diketahui bahwa antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah Furosemid (31,13%) yang merupakan antihipertensi golongan *loop diuretic*. Penggunaan *loop diuretic* pada pasien diabetes nefropati dapat mengurangi progresivitas dari mikroalbuminuria menjadi makroalbuminuria karena dapat menghambat reabsorpsi natrium dan klorida di tubulus distal, tubulus proksimal, dan lengkung Henle (Tatro, 2003). Furosemid merupakan contoh diuretik kuat yang tergolong derivat Sulfonamid. Obat ini merupakan salah satu obat standar untuk gagal jantung dengan edema, asites, edema karena penyakit gagal ginjal, dan edem paru. Furosemid bekerja dengan menghambat reabsorpsi elektrolit $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ di ansa henle ascendens bagian epitel tebal. Pada pemberian intravena, obat ini meningkatkan aliran darah ginjal tanpa disertai peningkatan filtrasi glomerulus. Pada CKD, diperlukan dosis Furosemid yang jauh lebih besar daripada dosis biasa. Hal ini karena banyaknya protein dalam cairan tubuli yang mengikat Furosemid sehingga menghambat diuresis, dan pada pasien dengan uremia, sekresi Furosemid melalui tubuli menurun. Dosis Furosemid adalah 20-80 mg IV, 2-3 x sehari (Tatro, 2003).

Terapi lain yang diberikan pada pasien bertujuan untuk terapi penyakit penyerta maupun untuk mengatasi manifestasi klinik dari terjadinya gangguan

ginjal pada pasien. Jenis obat yang diberikan dapat dilihat pada tabel 5.5, seperti penggunaan antianemia pada pasien, dikarenakan adanya kondisi anemia pada beberapa pasien. Terapi antianemia yang paling sering diberikan pada subyek penelitian ini adalah transfusi PRC (3,76%) diberikan sudah sesuai pedoman terapi yang ada (KDIGO, 2012).

Penggunaan antibiotik (tabel 5.5) pada penelitian ini digunakan untuk mengatasi kondisi infeksi yang terjadi pada pasien dan juga sebagai profilaksis sebelum pemasangan kateter, tindakan hemodialisis, maupun pada operasi pemasangan CAPD. Ciprofloxacin (4,71%) paling sering digunakan pada subyek penelitian ini.

Terapi untuk mengatasi hiperkalemia (tabel 5.5) juga diberikan pada beberapa pasien diabetes nefropati. Terapi yang paling sering digunakan pada subyek penelitian ini adalah Ca polystyrene sulfonate (3,45%). Berdasarkan studi yang ada Ca polystyrene sulfonate efektif mengatasi hiperkalemia pada pasien PGK dan mempunyai efek samping lebih sedikit dibandingkan Na polystyrene sulfonate (Nasir, 2014).

Manifestasi klinik yang juga sering terjadi pada pasien diabetes komplikasi CKD adalah asidosis metabolik. Kondisi asidosis metabolik pada pasien diabetes komplikasi CKD ditandai dengan penurunan bikarbonat plasma, penurunan pH darah, peningkatan anion gap dan nilai *base excess* kurang dari -2. Gangguan fungsi ginjal dapat mengakibatkan kondisi uremia, yaitu suatu kondisi klinik yang berkaitan dengan ketidakseimbangan cairan, elektrolit dan hormon serta abnormalitas metabolik. Salah satu tanda klinik yang terjadi adalah perdarahan saluran cerna, mual dan muntah, sehingga dapat meningkatkan resiko terjadinya gangguan saluran cerna seperti *gastric ulcer* (Triplitt, 2008).

Untuk itu, beberapa pasien menerima terapi untuk mengobati gejala asidosis dan gangguan saluran cerna (tabel 5.5). Na bikarbonat (3,13%) merupakan terapi untuk mengatasi asidosis metabolik pada pasien, berdasarkan studi yang ada Na bikarbonat efektif mengatasi asidosis metabolik dan memperlambat progresivitas PGK (Kovesdy, 2012).

Dilihat dari banyaknya terapi yang diberikan untuk pasien DM tipe 2 komplikasi CKD besar kemungkinan untuk menimbulkan permasalahan dalam pengobatan. Dari hasil penelitian diketahui dari 54 pasien terdapat 40 pasien yang mempunyai permasalahan terkait terapi obat jika dibuat presentase ada sebanyak 74% pasien yang mengalami DRP. Permasalahan tersebut termasuk adanya ketidaksesuaian pemilihan obat, adanya ketidaksesuaian dosis obat, dan terjadinya interaksi obat.

Pasien yang mengalami permasalahan obat dalam hal adanya ketidaksesuaian pemilihan obat 14 pasien (35%) (tabel 5.6). Satu pasien dapat mengalami lebih dari satu DRP. Pasien nomor 1, 9, 11, 15, 24, dan 32 mengalami permasalahan dalam hal pemilihan obat yang tidak tepat (tidak yang paling tepat untuk indikasi). Pasien mendapatkan terapi Glibenklamid saat MRS, semua pasien mempunyai riwayat pengobatan menggunakan glibenklamid. Penggunaan glibenklamid saat MRS ada yang diberikan selama MRS (pasien nomor 1 dan 11), tetapi ada juga yang diberikan saat hari pertama MRS saja lalu penggunaannya dihentikan karena pasien mengalami hipoglikemi (pasien nomor 9, 15, 24, dan 32). Glibenklamid dapat diberikan pada pasien CKD *stage* 1-2 dengan penyesuaian dosis berdasarkan CrCl, sedangkan pada CKD *stage* 3-5 sebaiknya dihindari. Pada pasien nomor 1, 9, 11, 15, dan 32 didiagnosis CKD *stage* 5, sedangkan pasien nomor 24 CKD *stage* 4. Glibenklamid adalah OAD

golongan sulfonilurea generasi kedua yang mempunyai masa kerja yang panjang yaitu 12-24 jam dan dimetabolisme di hati serta diekskresi melalui ginjal. Oleh karena itu, tidak disarankan diberikan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi ginjal (PERKENI, 2011). Meskipun pada pasien tersebut tidak terlihat adanya efek samping akibat pemberian Glibenklamid, namun tetap harus diwaspadai, karena dampak yang terjadi pada setiap individu pasien tidak sama. Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal dapat diberikan golongan sulfonilurea lain yang mempunyai masa kerja lebih pendek yaitu glikazid (10 – 20 jam), glipizid (10 – 16 jam), atau glikuidon (6 – 8 jam) serta tidak diekskresi melalui ginjal (Sugondo, 2002). Glikazid, glipizid, dan glikuidon dapat digunakan pada pasien hemodialisis tanpa pengaturan dosis khusus untuk pasien PGK (Abe, 2011). Berdasarkan studi yang ada glikazid merupakan golongan sulfonilurea yang paling efektif karena tingkat kegagalan terapi rendah (7%), kejadian efek samping rendah, dan mempunyai efektivitas paling lama (Harrower, 2011). Pasien nomor 1, 45, dan 54 mengalami permasalahan dalam hal pemilihan obat yang tidak tepat (tidak yang paling tepat untuk indikasi). Pasien mendapatkan terapi Antrain yang merupakan golongan NSAID, zat aktif berupa natrium metamizole. Berdasarkan studi yang ada natrium metamizole dapat menyebabkan gangguan ginjal akut akibat gagal ginjal hemodinamik atau nekrosis tubular akut, yang berkaitan dengan penekanan vasodilatasi prostaglandin dan nefritis tubulointerstitial akut dari imunoalergi (Hassan, 2011; Dolores, 2014). Penggunaan natrium metamizole kontraindikasi untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Meyer, 2012; Munar, 2007). Untuk pilihan pertama pada pasien dengan gangguan ginjal adalah ibuprofen 200 – 400 mg 3dd1 (Davison, 2003). Pasien nomor 5, 9, 10, dan 14 54 mengalami

permasalahan dalam hal pemilihan obat yang tidak tepat (tidak yang paling tepat untuk indikasi). Pasien mendapat terapi calos tablet 3 dd 1, calos tablet dengan zat aktif kalsium karbonat kontraindikasi pada pasien dengan insufisiensi ginjal berat (CICr < 30 mL/menit) (Munar, 2007). Kalsium karbonat digunakan pada pasien gangguan ginjal untuk mengikat fosfat yang dikonsumsi dalam makanan. Hal ini karena jika terjadi gangguan ginjal, ginjal kurang mampu menghapus fosfat dari darah dan menumpuk di dalam tubuh, sering menyebabkan gatal-gatal pada kulit. Tingginya kadar fosfat juga menyebabkan penurunan jumlah kalsium dalam tubuh, dan sebagai hasilnya tubuh mulai mengeluarkan kalsium dari tulang. Jika mengonsumsi kalsium karbonat perlu perhatian pada kadar kalsium di urin karena dapat menyebabkan hiperkalsiuria (NetDoctor, 2014). Kalsium asetat lebih efektif digunakan pada gangguan ginjal tahap akhir dibandingkan kalsium karbonat (Filho, 2000). Pasien nomor 8 dan 30 mengalami permasalahan dalam hal pemilihan obat yang tidak tepat (tidak yang paling tepat untuk indikasi). Pasien mendapatkan terapi spironolakton, sedangkan spironolakton kontraindikasi pada kondisi pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Tatro, 2003; Meyer, 2012). Penggunaan spironolakton perlu pengawasan ketat dan disarankan dengan menggunakan ACEI atau ARB (Edward, 2012). Pasien nomor 25 mengalami permasalahan dalam hal pemilihan obat yang tidak tepat (tidak yang paling tepat untuk indikasi). Pasien mendapatkan terapi Metformin dan Acarbose, Metformin kontraindikasi pada pasien gangguan ginjal yang serum kreatinin > 1,5 mg/dL pada pria atau > 1,4 mg/dL pada wanita (Tatro, 2003), pada gangguan ginjal Acarbose tidak direkomendasikan untuk digunakan (Tatro, 2003). Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal dapat diberikan golongan sulfonilurea yang mempunyai masa kerja lebih pendek yaitu glikazid

(10 – 20 jam) (Sugondo, 2002). Pasien nomor 1 dan 5 mengalami permasalahan dalam hal duplikasi grup terapi atau zat aktif yang tidak tepat. Pada pasien nomor 1 mendapatkan terapi Glibenklamid dan Glimepirid yang merupakan golongan sulfonilurea, merupakan kombinasi yang tidak efektif untuk kombinasi OAD. Kombinasi OAD yang efektif adalah sulfonilurea + metformin tetapi sebaiknya pada pasien PGK menggunakan insulin (Sugondo, 2002). Pada pasien nomor 5 mendapatkan terapi IV Metoclopramid dan PO Primperan yang juga mengandung Metoclopramid. Dosis maksimum metoclopramid adalah 500mcg/kgBB/hari (37 mg/hari). Jika overdosis gejala yang timbul adalah kegelisahan dan reaksi ekstrapiramidal (Tatro, 2003). Pasien nomor 1 mengalami permasalahan dalam hal tidak ada indikasi jelas untuk penggunaan obat, pasien mendapatkan terapi Antrain yang merupakan golongan NSAID, zat aktif berupa natrium matamizole. Tidak ada indikasi pasien demam, nyeri, atau telah menjalani operasi tetapi mendapatkan terapi Antrain.

Pasien yang mengalami permasalahan obat dalam hal adanya ketidaksesuaian dosis obat ada 38 pasien (95%) (tabel 5.6). Satu pasien dapat mengalami lebih dari satu DRP. Pasien nomor 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13,14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 36, 37, 40, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 52, dan 54 mengalami permasalahan dalam hal dosis obat terlalu tinggi atau frekuensi regimen dosis terlalu banyak. Dosis Metoclopramid yang diberikan adalah dosis untuk pasien tanpa gangguan ginjal (3 x 10 mg) sedangkan dosis Metoclopramid untuk pasien dengan gangguan ginjal seharusnya 50% dosis awal (Cecily, 2008). Metoclopramid yang diberikan sebelum maupun sesudah hemodialisis dosisnya sama yaitu 3 x 10 mg, untuk detail waktu pemberian dapat dilihat pada lampiran 4. Fungsi ginjal

mempengaruhi klirens Metoclopramid, penurunan pada klirens kreatinin berhubungan dengan penurunan di klirens plasma, klirens ginjal, dan peningkatan di eliminasi waktu paruh Metoclopramid. Penurunan dosis diperlukan untuk mengurangi akumulasi obat (Lehmann, 1985). Berdasarkan studi yang ada klirens Metoclopramid pada pasien gangguan ginjal adalah sekitar 30% dari ginjal normal. Klirens plasma yang rendah ini menunjukkan perlunya penurunan dosis agar tidak terjadi akumulasi obat. Metoclopramid dapat hilang dengan hemodialisis tetapi jumlahnya relatif kecil dibandingkan total Metoclopramid yang ada di dalam tubuh. Data ini menunjukkan hemodialisis tidak efektif untuk mengatasi overdosis Metoclopramid (Bateman, 1981; Lehmann, 1985). Pasien no 4 juga mengalami permasalahan dalam hal dosis obat terlalu tinggi atau frekuensi regimen dosis terlalu banyak, dosis bisoprolol yang digunakan adalah 5 mg/hari PO. Bisoprolol yang digunakan pada kondisi $ClCr < 40$ mL/menit dosis inisiasi 2,5 mg/hari PO, titrasi perlahan dan monitoring (Saseen, 2008). Pengalaman menggunakan bisoprolol pada pasien ginjal dengan hemodialisis terbatas, dari studi yang ada didapatkan data bahwa bisoprolol tidak terjadi akumulasi tetapi tidak boleh melebihi 10 mg dalam sehari (Payton, 1987). Pasien nomor 5 juga mengalami permasalahan dalam hal dosis obat terlalu tinggi atau frekuensi regimen dosis terlalu banyak, pasien mendapatkan gabapentin dan amitriptilin dengan dosis untuk pasien tanpa gangguan ginjal. Penggunaan gabapentin dan amitriptilin pada pasien dengan gangguan ginjal butuh pengurangan dosis sesuai $CrCl$ (Munar, 2007).

Pasien yang mengalami permasalahan obat dalam hal terjadinya interaksi obat ada 3 pasien (7,5%). Pasien nomor 1, 2, dan 14 mengalami permasalahan dalam hal terjadinya interaksi potensial Pasien mendapatkan terapi golongan

sulfonilurea + allopurinol. Terdapat interaksi potensial antara golongan sulfonilurea dan allopurinol yaitu dapat menurunkan ekskresi ginjal sulfonilurea (Drugs.com, 2015; Stockley, 2008). Untuk mengatasinya pemberian obat tidak diberikan bersamaan tetapi diberi jeda sekitar 2 jam.

Berdasarkan studi kasus dan diskusi dengan tenaga kesehatan yang telah dilakukan di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pemberian OAD pada pasien gangguan ginjal tidak dilakukan, pasien diberi terapi insulin jika gula darah lebih dari normal. Terapi yang diberikan berdasarkan pedoman yang ada (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2011, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) tahun 2012, *Pharmacotherapy-A Pathophysiologic Approach 7th Ed* tahun 2008, *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2014, *AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm* tahun 2013, dan *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* tahun 2012) dan *evidence base* rumah sakit. Selain itu juga sebagian besar pasien rutin menjalani hemodialisis sehingga kondisi pasien membaik karena hemodialisis. Hemodialisis dilakukan dengan tujuan untuk menggantikan fungsi ginjal dalam fungsi ekskresi, yaitu membuang sisa-sisa metabolisme dalam tubuh, seperti ureum, kreatinin, dan sisa metabolisme yang lain, mengeluarkan cairan tubuh yang seharusnya dikeluarkan sebagai urin saat ginjal sehat, meningkatkan kualitas hidup pasien yang menderita penurunan fungsi ginjal, dan menggantikan fungsi ginjal sambil menunggu program pengobatan yang lain. Walaupun sudah dilakukan hemodialisis, terapi dengan pengobatan penting untuk diperhatikan karena dapat mencegah memburuknya fungsi ginjal secara progresif, meringankan keluhan-keluhan akibat akumulasi toksik asotemia, mempertahankan dan memperbaiki

metabolisme secara optimal, serta memelihara keseimbangan cairan dan elektrolit (Triplitt, 2008).

Dari seluruh uraian di atas diketahui bahwa terapi farmakologi yang diterima pasien DM tipe 2 komplikasi CKD sangat kompleks. Kompleksitas pengobatan tersebut berpotensi menimbulkan DRP yang bisa merugikan pasien. Untuk itu diperlukan suatu kerja sama yang baik antar profesi kesehatan, termasuk farmasis demi tercapainya optimalisasi terapi dan mencapai hasil yang diharapkan.

6.2 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan pada penelitian ini adalah metode yang digunakan merupakan pendekatan retrospektif sehingga tidak dapat melakukan diskusi dengan tenaga kesehatan yang secara langsung memberikan pengobatan untuk tiap pasien. Diskusi yang dilakukan dengan tenaga kesehatan hanya kondisi pengobatan DM tipe 2 komplikasi CKD secara umum bukan kondisi spesifik tiap pasien sehingga kurang bisa menjelaskan faktor-faktor terjadinya DRP pada pengobatan.

6.3 Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat diketahui presentase DRP pada terapi DM tipe 2 komplikasi CKD di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang dalam hal adanya ketidaksesuaian pemilihan obat, ketidaksesuaian dosis obat, dan interaksi obat. Hasil penelitian ini juga dapat memberikan informasi tentang DRP yang sering terjadi dan diharapkan dapat menjadi referensi bagi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang untuk pengobatan selanjutnya. Dengan hal itu diharapkan farmasis dapat memberikan informasi tentang DRP yang akan bermanfaat untuk pengobatan pasien.