

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* menyatakan bahwa penyakit ginjal kronis merupakan penyakit dengan kelainan struktural atau fungsional, yang berlangsung lebih dari tiga bulan, serta diklasifikasikan berdasarkan tingkat kerusakan, GFR, dan albuminuria. Penyakit ginjal yang progresif ditandai dengan hilangnya fungsi ginjal secara bertahap dan disertai dengan pergantian struktur ginjal menjadi fibrosis parenkimal (Joy *et al*, 2008).

Sekitar 3.010.000 orang di dunia telah menjalani perawatan karena *End Stage Renal Disease* (ESRD). Dari jumlah tersebut, kira – kira 2.358.000 (78,34%) sedang menjalani perawatan dialisis baik itu hemodialisis (HD) maupun peritoneal dialisis (PD) dan sekitar 652.000 (21,66%) orang hidup dengan transplantasi ginjal (Fresenius Medical Care, 2012). Pada tahun 2013 diperkirakan 8-16 % masyarakat di dunia menderita penyakit ginjal kronik (Jha *et al*, 2013). Berdasarkan hasil riset kesehatan daerah terdapat sekitar 0,2% penduduk di Indonesia yang menderita penyakit ginjal kronik (BPPK, 2013).

Pada penyakit ginjal kronis terjadi kerusakan nefron secara ireversibel yang berdampak pada peningkatan tekanan filtrasi glomerulus dan hiperfiltrasi. Kondisi ini secara perlahan cenderung akan mengarah pada pembentukan fibrosis dan jaringan parut (glomerular sklerosis). Akibatnya, laju kerusakan nefron meningkat sehingga mempercepat perkembangan menuju kondisi uremia. Kondisi ini merupakan kompleks

gejala dan tanda - tanda yang muncul sebagai akibat dari penurunan fungsi ginjal (McPhee and Hammer, 2010).

Jika fungsi ekskresi ginjal menurun maka produk yang seharusnya diekskresi akan mengalami peningkatan di dalam tubuh. Dilaporkan pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus akan menurunkan eliminasi dari gastrin sehingga kadar serum gastrin meningkat yang berlanjut pada peningkatan produksi asam lambung. Selain faktor eliminasi, hipergastrinemia juga disebabkan karena sekresi gastrin yang meningkat, sebagai dampak dari densitas sel G yang meningkat. Dengan demikian, pada pasien penyakit ginjal kronik rentan terjadi peningkatan asam lambung, yang dapat menyebabkan terjadinya dispepsia dan *ulcer*.

Kondisi lain terkait gangguan fungsi ekskresi adalah kondisi uremia. Kondisi ini dapat memicu terjadinya dispepsia dan *ulcer* melalui penundaan waktu pengosongan lambung dan peningkatan peluang infeksi bakteri *H.pylori*. Dengan adanya penundaan waktu pengosongan lambung maka akan menyebabkan refluks dari isi lambung meningkat. Sebagaimana diketahui pada kondisi uremia juga terjadi peningkatan pH di lambung yang berdampak langsung terhadap peningkatan peluang bakteri *H.pylori* untuk berkembang biak. Hal tersebut yang menjadi salah satu penyebab dari terjadinya dispepsia dan *ulcer* (Fallone and Mayrand, 2001).

Sebagaimana diketahui pada penyakit ginjal kronik terjadi aktivasi sistem simpatis dan sistem *renin-angiotensin aldosteron* (RAAS). Aktivasi simpatis pada ginjal disebabkan karena ginjal memiliki sensor aferen dan persarafan simpatis eferen. Jika terjadi kerusakan pada ginjal maka sensor aferen akan mengaktifkan saraf simpatis. Aktivasi ini berdampak pada retensi cairan melalui reabsorpsi natrium dan mengaktifkan sistem RAAS dengan menstimulasi pelepasan renin oleh

aparatus juxtaglomerular. Peningkatan renin akan diikuti dengan peningkatan angiotensin II, yang dapat merangsang aktivasi saraf simpatis dan memfasilitasi neurotransmisi di ujung saraf simpatis. Di sisi lain, aktivasi simpatis dapat menyebabkan vasokonstriksi sehingga aliran darah ikut menurun. Akibatnya, asupan nutrisi dan oksigen ke jaringan berkurang yang menjadi penyebab ketahanan mukosa menurun. Dengan demikian, pasien penyakit ginjal kronik rentan terjadi *ulcer* (Schlaich *et al*, 2009).

Salah satu penatalaksanaan terapi untuk dispepsia dan *ulcer* adalah dengan pemberian H2RA dan *proton pump inhibitor* (PPI). Kedua golongan obat ini bekerja dengan menghambat sekresi asam lambung. Namun PPI bekerja dengan menghambat pompa proton secara ireversibel dan H2RA berikatan dengan reseptor histamin secara kompetitif reversibel.

Di pasaran, PPI dikenal dengan lima macam jenis yaitu omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, dan rabeprazol. Dalam suasana asam, PPI akan terprotonasi menjadi bentuk sulfenamid aktif yang dapat berikatan secara kovalen dengan enzim H⁺/K⁺ATPase sehingga memberikan hambatan yang ireversibel (Vanderhoff and Tohbaub, 2002). Selain jenis obat, hal lain yang perlu diperhatikan adalah dosis, lama penggunaan. PPI memiliki t_{1/2} yang pendek namun memberikan efek *prolonged* bisa 2 sampai 3 hari. Karena pasien memiliki gangguan eliminasi obat maka harus dipertimbangkan terkait dosis yang diberikan karena akan berdampak pada t_{1/2} yang panjang sehingga dapat menyebabkan akumulasi metabolit dan menyebabkan toksisitas (Hassan *et al*, 2009).

Pada pemberian terapi PPI jangka panjang, *adverse drug reactions* (ADRs) yang paling menonjol adalah resiko terjadinya patah tulang,

rentan terhadap infeksi, dan efek perubahan fungsi lambung (McCharty, 2010). Hipoklorhidria akibat pemberian PPI dapat mengganggu absorpsi kalsium di usus halus. Untuk mempertahankan keseimbangan kalsium maka tubuh akan melepaskan hormon paratiroid sehingga terjadi resorpsi tulang dan resiko patah tulang akan meningkat. Dilaporkan osteoporosis terkait patah tulang akan muncul pada pemakaian PPI secara terus - menerus selama lebih dari tujuh tahun. Selain itu, hipoklorhidria juga dapat menyebabkan pertumbuhan flora normal yang berlebihan. FDA memberikan peringatan tentang penggunaan PPI pada pasien diare karena akan semakin meningkatkan resiko infeksi *Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD)*. Efek samping yang lain dari PPI adalah terjadinya defisiensi vitamin B₁₂ dan hipomagnesemia (Lodato *et al*, 2010). Dilaporkan pula PPI dapat menginduksi terjadinya hipergastrinemia. Kadar gastrin yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya hiperplasia dari sel ECL (Roche, 2006).

Dengan demikian, penting untuk memperhatikan pemberian PPI yang tepat untuk menghindari interaksi antar obat, reaksi efek samping dan perlu pertimbangan khusus bagi pasien yang diberikan PPI jangka panjang dan dosis tinggi, mengingat pasien memiliki gangguan ekskresi.

Sedangkan H2RA yang beredar di pasaran adalah simetidin, famotidin, nizatidin, dan ranitidin. Permasalahan terkait obat ini dengan pasien penyakit ginjal kronik adalah terganggunya fungsi eliminasi ginjal sehingga perlu dilakukan penurunan dosis (Stanley and Spirt, 2006).

Salah satu efek samping yang paling sering terjadi dalam pemberian H2RA adalah efeknya pada sistem saraf pusat seperti kepala pusing, bingung, disorientasi, halusinasi, dan perubahan status mental lainnya. Untuk penderita dengan gangguan ginjal amat sangat dihindari terjadinya stres dikarenakan stres psikologik mampu memicu kerusakan

ulcer yang lebih lanjut. Selain itu, interaksi H2RA utamanya simetidin dapat mengganggu klirens obat yang dimetabolisme oleh CYP450 seperti warfarin, teofilin, fenitoin (Wolfe, 1993).

Penggantian inti imidazol dengan cincin furan, pemasukan gugus dietilaminoetil pada cincin dan penggantian gugus sianoguanidin dengan gugus nitrometenil, menghasilkan ranitidin, yang dapat menghilangkan efek samping simetidin, seperti ginekomastia dan konfusi mental, dan mengurangi kebasaaan senyawa. Efek samping dari obat ini adalah diare, sakit kepala, mengantuk, kelelahan, nyeri otot, dan sembelit. Simetidin menghambat CYP (misalnya, CYP1A2, CYP2C9, dan CYP2D6) sehingga dapat meningkatkan kadar berbagai obat yang merupakan substrat dari enzim tersebut. Ranitidin juga berinteraksi dengan CYPs hati namun hanya sebagian kecil yakni sekitar 10% dari simetidin. Efek samping dari obat ini adalah diare, sakit kepala, mengantuk, kelelahan, nyeri otot, dan sembelit. Simetidin menghambat CYP (misalnya, CYP1A2, CYP2C9, dan CYP2D6) sehingga dapat meningkatkan kadar berbagai obat yang merupakan substrat dari enzim tersebut. Ranitidin juga berinteraksi dengan CYPs hati namun hanya sebagian kecil yakni sekitar 10% dari simetidin. Famotidin dan nizatidin bahkan lebih aman dalam hal ini karena tidak ada interaksi obat (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Pada pasien penyakit ginjal kronik harus dilakukan penurunan dosis atau pengaturan rentang waktu pemberian, karena eliminasi obat pada penderita sangat kecil sehingga apabila diberikan dosis normal kadar obat dalam darah akan tinggi bahkan bisa menyebabkan terjadinya toksisitas. Oleh karena itu, berdasarkan uraian diatas maka penting untuk dilakukan penelitian tentang penggunaan H2RA dan PPI pada pasien penyakit ginjal kronis sehingga tidak memperparah kondisi pasien dan mengurangi peningkatan resiko pendarahan gastrointestinal.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana penggunaan H2RA dan PPI pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK) di Instalasi Rawat Jalan (IRJ) Poli Ginjal - Hipertensi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis aspek farmasi penggunaan H2RA dan PPI pada pasien PGK di IRJ Poli Ginjal - Hipertensi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji jenis, dosis, frekuensi dan lama pemberian, cara penggunaan, efek samping penggunaan terapi H2RA dan PPI yang diberikan pada pasien PGK di IRJ Poli Ginjal - Hipertensi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
2. Mengkaji *drug related problem* (DRP) terkait obat meliputi interaksi obat yang terjadi.

1.4 Manfaat

1. Bagi akademisi, memberikan gambaran mengenai pemberian terapi H2RA dan PPI pada pasien PGK sehingga dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk penelitian lanjutan.
2. Bagi klinisi dan rumah sakit, penelitian ini dapat digunakan untuk memberi gambaran dan informasi dari aspek farmasi penggunaan H2RA dan PPI dalam menangani dispepsia dan *ulcer* pada pasien PGK, yang dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan obat tersebut dalam rangka memperbaiki kualitas hidup pasien.