

BAB VI

PEMBAHASAN

Studi penggunaan albumin pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) ini dilakukan pada pasien yang menjalani rawat inap di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pola penggunaan albumin pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) meliputi jenis, dosis, cara pemberian, durasi pemberian, capaian terapi, faktor yang mempengaruhi capaian albumin, serta mengidentifikasi *Drug Related Problem* (DRP) terapi albumin. Data yang diperoleh dari penelitian secara prospektif ini menunjukkan bahwa jumlah pasien PGK yang mendapat terapi albumin selama periode 16 Maret sampai 15 Juli 2015 adalah 11 pasien sebagai sampel penelitian. Pada penelitian ini sampel terbatas karena terbatasnya waktu dan tempat penelitian.

Berdasarkan hasil penelitian, distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin terdata sebesar 3 (27,3%) pasien laki-laki dan 8 (72,7%) pasien perempuan (Tabel V.1). Dari data tersebut dapat dilihat bahwa pasien PGK lebih banyak dialami oleh perempuan. Prevalensi secara signifikan penyakit ginjal kronik dialami lebih tinggi pada wanita dibandingkan pada pria (Callaghan, 2011; Stack *et al* 2014). Pengelompokan umur pasien (Tabel V.1) dilakukan berdasarkan riset kesehatan dasar (Riskesmas) tahun 2014 yang menunjukkan bahwa prevalensi terbesar 7 (63,6%) pasien PGK terjadi pada umur 55 sampai 74 tahun, kemudian diikuti oleh pasien berumur 45 sampai 54 tahun sebanyak 4 (36,4%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa prevalensi terbesar

pasien PGK stage akhir (ESRD) adalah diatas 45 tahun (Yamagata *et al*, 2007). Hal ini dikaitkan dengan semakin meningkatnya usia, maka terjadi penurunan GFR, selain itu seiring bertambahnya usia juga muncul penyakit penyerta yang memperparah kondisi ginjal (Joy *et al*, 2008). Hasil penelitian berdasarkan berat badan pasien (Tabel V.1) diketahui pasien dengan berat badan yang bervariasi. Perbedaan berat badan pada pasien disebabkan karena retensi natrium dan air akibat penurunan fungsi ekskresi oleh ginjal (McPhee, 2006).

Terdapat beberapa penyakit yang menjadi penyebab terjadinya PGK pada penelitian ini. Dari 11 pasien terdapat 10 (90,9%) pasien mengalami hipertensi. Hal tersebut sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa hipertensi menyebabkan peningkatan tekanan glomerulus dan hiperfiltrasi, dimana hal ini mengarahkan pada terjadinya sklerosis glomerulus dan penurunan jumlah nefron (Perlman *et al.*, 2014). Pengaruh hipertensi terhadap perkembangan penyakit ginjal kronik ke stadium 5 adalah sebesar 5,6% (Joy *et al*, 2008). Peningkatan tekanan darah sistemik akan diikuti dengan peningkatan tekanan di glomerular yang akan menyebabkan kerusakan pada ginjal yang diikuti dengan penurunan GFR (Bidani and Griffin, 2004). Pada kondisi PGK akan terjadi gangguan yang memicu terjadinya retensi natrium. Retensi tersebut berdampak pada peningkatan volume ekstraseluler yang menyebabkan peningkatan tekanan darah (Tedla *et al.*, 2011).

Sedangkan pada urutan kedua penyakit yang menjadi penyebab terjadinya penyakit ginjal kronik adalah diabetes mellitus yaitu sebanyak 7 (63,6%) pasien. Diabetes melitus dapat

menyebabkan kerusakan ginjal karena adanya pembentukan dari produk akhir proses glikosilasi atau disebut *Advanced Glycation End Products (AGE Products)* di pembuluh darah. *AGE products* dapat menyebabkan kerusakan ginjal melalui beberapa mekanisme, yaitu melalui penebalan membran basal pada ginjal sehingga fungsi filtrasi menjadi berkurang, serta *AGE products* dapat menyebabkan inaktivasi *nitric oxide* sehingga pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi dan menimbulkan gangguan aliran darah pada ginjal (Mason dan Assimon, 2013; Sulistyoningrum, 2014). Kemudian terdapat beberapa pasien yang mengalami infeksi saluran kemih dan batu saluran kemih masing-masing sebanyak 2 (18,2%) pasien. Batu saluran kencing dapat menyebabkan obstruksi pada saluran kencing. Adanya obstruksi dapat menyebabkan dilatasi pada pelvis ginjal (*hydronephrosis*) dan meningkatkan tekanan pada ginjal. Peningkatan tekanan pada ginjal akan menyebabkan proses filtrasi terganggu dan menurunkan GFR (Curhan, 2015; Seifter, 2015). Terjadinya infeksi saluran kemih karena adanya gangguan keseimbangan antar mikroorganisme penyebab infeksi sebagai agent dan epitel saluran kemih sebagai host. Gangguan keseimbangan ini disebabkan oleh karena pertahanan tubuh dari host yang menurun atau karena virulensi agent meningkat sehingga menyebabkan terjadinya sklerosis (Keddis & Rule, 2013). Satu pasien dapat mengalami lebih dari satu penyebab dari penyakit ginjal kronik.

Adapun diagnosis yang menyertai pada pasien PGK saat mendapat terapi albumin dicatat pada status pasien setiap hari dan dapat berubah setiap hari. Dari total 11 pasien, seluruh pasien yaitu 11 (100,0%) pasien mengalami hipoalbuminemia, 7 (63,6%) pasien

mengalami edema, 5 (45,4%) pasien mengalami asidosis metabolik, 4 (18,2%) pasien mengalami anemia, 2 (18,2%) pasien mengalami anuria, dan masing-masing 1 (9,1%) pasien mengalami gangren pedis, ulcus pedis, edema paru, dan efusi pleura. Satu pasien dapat mengalami lebih dari satu kondisi.

Hipoalbuminemia sebagai diagnosis penyerta pada pasien penyakit ginjal kronik dengan jumlah terbanyak merupakan kondisi dimana terjadinya penurunan serum albumin hingga dibawah 3,5 g/dL, namun signifikansi secara klinis nampak ketika kadar serum albumin dibawah 2,5 g/dL (Gatta *et al.*, 2012). Pada penyakit ginjal kronik permeabilitas kapiler glomerulus meningkat dan protein dapat ditemukan dalam urin (proteinuria). Proteinuria merupakan indikasi dari hipertensi intraglomerular dan abnormalitas permeabilitas glomerular. Sebagian besar komposisi protein adalah albumin, dan kelainan ini disebut albuminuria. Keadaan ini biasanya diinterpretasikan sebagai pertanda mulai terjadinya nefropati. Jumlah protein dalam urin mungkin bisa sangat banyak, khususnya dalam nefrosis. Hal ini dapat menyebabkan hipoalbuminemia yang dapat menurunkan tekanan onkotik yang bisa berlanjut pada kondisi peningkatan cairan ekstraseluler dan menyebabkan edema karena akumulasi cairan di jaringan (Barrett *et al.*, 2012).

Pada asidosis metabolik terjadi pH yang rendah dan tekanan darah berkurang sebagai akibat penurunan resistensi perifer dan gangguan kontraktilitas miokard. Asidosis metabolik kronik menyebabkan hiperkalsiuria dan penbuferan asam oleh tulang sehingga menyebabkan tulang kehilangan kalsium. Diagnosis penyerta lain yang dialami pasien penyakit ginjal kronik adalah

anemia. Anemia pada penyakit ginjal kronik disebabkan oleh produksi eritropoietin yang tidak adekuat oleh ginjal dan dapat diobati dengan pemberian eritropoietin subkutan atau intravena. Hal ini bisa bekerja bila kadar besi, folat, dan vitamin B12 adekuat dan pasien dalam keadaan baik (Joy *et al.*, 2008).

Pedoman Penggunaan Albumin edisi II tahun 2003 RSUD Dr. Soetomo Surabaya merekomendasikan penggunaan albumin sebagai terapi suplemen pada keadaan hipoalbuminemia, dimana kondisi tersebut disebabkan oleh penurunan produksi maupun peningkatan destruksi atau kehilangan albumin yang membahayakan jiwa penderita akibat terjadinya gangguan keseimbangan cairan atau tekanan onkotik dan rangkaian penyakit atau kelainan yang ditimbulkannya (PPARSDS, 2003). Terapi albumin pada pasien penyakit ginjal kronik diberikan ketika pasien mengalami hipoalbuminemia dengan kadar albumin $<2,5$ g/dL (Kepmenkes, 2014). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang didapat bahwa seluruh pasien yang menerima terapi albumin dalam penelitian ini memiliki kadar albumin *pre* $<2,5$ g/dL.

Jenis albumin yang ada terdapat 3 macam menurut Kepmenkes RI No 159 tahun 2014, yaitu albumin 5%, 20%, dan albumin 25%. Albumin yang digunakan di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya hanya menggunakan satu jenis albumin yaitu albumin 20% volume 100 mL. Sediaan tersebut mengandung 20 gram albumin. Cara pemberiannya adalah secara infusi *drip*. Durasi pemberian albumin tidak boleh lebih dari 4 jam setelah kemasan dibuka (PPARSDS, 2003). Hasil penelitian mengatakan bahwa durasi pemberian albumin bervariasi tiap pasien.

Penggolongan pasien berdasarkan durasi pemberian albumin dapat dilihat pada Gambar 5.1. Berdasarkan hasil pengamatan tersebut, durasi pemberian albumin dengan pasien terbanyak yaitu 3 jam 30 menit sebanyak 5 (41,7%) pasien. Kemudian diikuti oleh durasi 4 jam, 3 jam, dan 3 jam 15 menit berturut-turut sebanyak 4 (33,3%) pasien, 2 (16,7%) pasien, dan 1 (8,3%). Durasi pemberian ini selanjutnya berkaitan dengan stabilitas sediaan albumin, karena apabila sediaan telah terbuka harus dipakai sebelum 4 jam, karena mudah terkoagulasi oleh panas (PPARSDS, 2003). Albumin disarankan diberikan dengan laju infusi tidak lebih dari 2 mL/menit (100 ml dalam 4 jam) sebab laju yang lebih cepat dapat menyebabkan penurunan tiba-tiba pada tekanan darah utamanya pada pasien geriatri dengan risiko gagal jantung kongestif (Zhou et al., 2013). Kecepatan *drip* yang disarankan adalah 20 tetes/menit (PPARSDS, 2003).

Dosis pemberian albumin yang diterima pasien di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah 20 gram per botol pada setiap pemberian. Menurut Keputusan Dirjen Binar dan Alkes No. HK.02.03/III/1346/2014 mengenai pedoman penerapan formularium nasional, untuk albumin 20% maksimal pemberian 100 mL per hari. Penggunaan albumin dapat diulang setiap 1 sampai 2 hari disetiap pemberian (Lacy, 2008). Pada Tabel V.4 dapat dilihat bahwa diantara 11 pasien yang termasuk sampel penelitian, 10 pasien diantaranya mendapatkan 1 kali pemberian terapi albumin dan 1 pasien lainnya mendapatkan 2 kali terapi albumin pada hari yang berbeda, sehingga pemberian 1 botol albumin 100 mL 20% yang mengandung 20 gram albumin

secara teoritis sudah mencukupi. Hal ini dikarenakan penggunaan albumin dalam pengaturan klinis terus menjadi pertimbangan disebabkan karena penggunaannya membutuhkan biaya yang relatif tinggi dan dilakukan pembatasan penggunaan berdasarkan tingkat keparahan serta rendahnya kadar albumin pasien (Boldt, 2010).

Capaian terapi albumin dapat dilihat dari kenaikan kadar albumin serta kesesuaian pemberian dosis albumin berdasarkan perhitungan. Kenaikan kadar albumin dapat diketahui dari selisih kadar albumin *pre* dan albumin *post* pemberian pada hasil laboratorium masing-masing pasien. Kadar albumin *pre* adalah kadar albumin terakhir yang diperiksa sebelum pemberian albumin, sedangkan kadar albumin *post* adalah kadar albumin pertama yang diperiksa setelah pemberian albumin. Berdasarkan data yang telah diperoleh bahwa seluruh sampel penelitian setelah mendapatkan terapi albumin mengalami kenaikan kadar albumin dengan kenaikan kadar yang berbeda-beda pada setiap pasien. Hal ini dikarenakan kebutuhan dosis masing-masing pasien berbeda, serta disebabkan karena interval waktu pemeriksaan albumin *pre* dan albumin *post* berbeda-beda pada setiap pasien. Kemudian dilakukan perhitungan selisih antara kadar albumin *post* dan kadar albumin *pre* sehingga dapat diketahui kenaikan kadar albumin masing-masing pasien setelah menerima terapi albumin. Dari 11 pasien (12 kali pemberian albumin) didapatkan kadar albumin *pre* rata-rata sebesar $2,30 \pm 0,02$ g/dL, kadar albumin *post* rata-rata sebesar $2,61 \pm 0,02$ g/dL, dan kenaikan kadar albumin rata-rata sebesar $0,31 \pm 0,02$ g/dL. Kadar albumin *pre*, albumin *post*, kenaikan kadar albumin, beserta rata-

ratanya dapat dilihat pada Tabel V.4. Untuk melihat pola kenaikan kadar albumin *pre* dan albumin *post* dapat dilihat pada Gambar 5.2.

Kesesuaian pemberian dosis terapi albumin dapat diidentifikasi dari perhitungan kebutuhan dosis albumin secara teoritis antara kadar albumin yang diharapkan dan kadar albumin *pre* pemberian dengan mengkonversikan data dengan berat badan pasien. Selanjutnya hasil dari perhitungan teoritis tersebut dibandingkan dengan dosis albumin yang diberikan pada pasien. Pada penelitian ini kadar albumin yang diharapkan adalah 2,5 g/dL. Rumus perhitungan kebutuhan albumin dapat dihitung berdasarkan PPARSDS tahun 2003. Perhitungan dosis kebutuhan albumin dikonversikan dengan data berat badan pasien dan kadar albumin *pre*. Dalam hal ini kadar albumin yang diharapkan adalah 2,5 g/dL karena dikatakan bahwa pasien membutuhkan terapi albumin ketika kadar albuminnya <2,5 g/dL. Hasil perhitungan kebutuhan albumin pasien dapat dilihat pada Tabel V.5 dan Gambar 5.3. Dari tabel tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah terbanyak yaitu 11 (91,7%) pasien, dosis pemberian albumin telah sesuai dengan dosis albumin yang dibutuhkan. Sedangkan 1 (8,3%) pasien lainnya pemberian dosis albumin tidak sesuai dengan dosis yang dibutuhkan. Terdapat 1 pasien yang menerima 2 kali terapi albumin yaitu pasien nomor 10.

Faktor yang mempengaruhi capaian albumin pada pasien PGK diantaranya yaitu proteinuria, uremia, dan sintesis asam amino dalam tubuh. Dalam hal ini sintesis asam amino dalam tubuh tidak dapat diketahui karena tidak dilakukan pengamatan. Proteinuria yang terdeteksi secara klinis merupakan hal yang abnormal dan biasanya

merupakan penanda dini penyakit ginjal kronik (Nitsch, 2013). Sindrom nefrotik timbul jika proteinuria yang terjadi cukup berat sehingga menyebabkan hipoalbuminemia dan terjadi retensi air dan natrium yang menyebabkan edema (Boldt, 2010). Oleh karena itu dilakukan penggolongan kenaikan kadar albumin berdasarkan proteinuria. Kenaikan kadar albumin dihitung dari selisih kadar albumin *post* dan kadar albumin *pre* pasien. Hubungan kenaikan kadar albumin berdasarkan proteinuria pasien dapat dilihat pada Gambar 5.4. Pada Gambar tersebut, dapat dilihat bahwa semakin tinggi proteinuria maka rata-rata kenaikan kadar albumin lebih rendah. Hal ini terbukti bahwa kerusakan pada ginjal menyebabkan membran glomerular bocor sehingga protein dalam jumlah cukup besar tidak terfiltrasi dan masuk ke dalam urin, menyebabkan terjadinya penurunan tekanan onkotik yang berlanjut pada kondisi peningkatan cairan ekstraseluler yang berujung edema, sehingga kenaikan kadar albumin menjadi lebih rendah (Monhart, 2013).

Proteinuria dikaitkan dengan penyakit penyebab terjadinya PGK mempengaruhi capaian albumin dapat dilihat dari data proteinuria (Tabel V.6), diantaranya yaitu penyakit diabetes mellitus dan hipertensi. Pasien DM harus mewaspadai beragam komplikasi kronis yang ditimbulkan oleh penyakit diabetes salah satunya ialah nefropati diabetik (penyakit ginjal diabetik). Nefropati diabetik ialah gangguan fungsi ginjal akibat terdapatnya kebocoran yang memungkinkan protein lolos dan bercampur dengan urin. Kondisi ini menyebabkan fungsi penyaringan, pembuangan, dan hormonal ginjal terganggu yang dapat mengakibatkan rangsangan pembuatan sel darah merah di sumsum tulang akan menurun sehingga terjadi

gejala-gejala anemia. Pada kondisi lanjut, hal ini bisa menyebabkan gagal ginjal terminal. Mekanisme diabetes dalam merusak ginjal diawali dengan tingginya gula darah dalam tubuh sehingga bereaksi dengan protein yang pada akhirnya mengubah struktur dan fungsi sel, termasuk membran basal glomerulus. Akibatnya, penghalang protein rusak dan terjadi kebocoran protein ke urin (albuminuria) (Joy *et al.*, 2008). Pada pasien hipertensi, mikroalbuminuria berhubungan dengan luasnya penyakit kardiovaskuler arterosklerosis. Mikroalbuminuria merupakan konsekuensi kerusakan organ ginjal yang terjadi karena hipertensi. Adanya peningkatan ekskresi albuminuria menunjukkan peningkatan jumlah albumin yang melewati transkapiler dan merupakan pertanda kerusakan mikrovaskuler sehingga mengakibatkan terjadinya kebocoran albumin (Tedla *et al.*, 2011).

Tingkat keparahan (stadium) PGK ditunjukkan berdasarkan nilai GFR pasien. Nilai GFR pasien didapat dari konversi serum kreatinin dengan menggunakan rumus tertentu. Pada penelitian ini digunakan rumus konversi berdasarkan MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease study equation*) atau rumus *Cockcroft-Goult*, yang dikonversikan dengan data umur, berat badan, dan data serum kreatinin pasien. Adapun klasifikasi stadiumnya adalah pasien stadium 1 dengan $GFR \geq 90$ ml/menit/1,73 m², stadium 2 dengan $GFR 60-89$ ml/menit/1,73 m², stadium 3 dengan $GFR 30-59$ ml/menit/1,73 m², stadium 4 dengan $GFR 15-29$ ml/menit/1,73 m², dan pasien stadium 5 dengan $GFR < 15$ ml/menit/1,73 m² (K/DOQI, 2007). GFR digunakan sebagai patokan fungsi ginjal karena GFR menunjukkan kemampuan filtrasi ginjal dan menunjukkan kondisi

yang kontinyu dari fungsi ginjal itu sendiri. Pada Gambar 5.5 terlihat bahwa banyaknya jumlah pasien meningkat seiring dengan tingkat keparahan PGK. Dari data tersebut terlihat bahwa PGK merupakan penyakit yang bersifat progresif dan penurunan fungsi ginjal akan menyebabkan komplikasi lain seperti hipertensi dan penyakit kardiovaskuler lainnya yang turut berkontribusi dalam perkembangan penyakit ini (NKF, 2002). Pada Tabel V.7 dapat dilihat kenaikan kadar albumin dan kenaikan nilai GFR dari masing-masing pasien. Seharusnya kenaikan kadar albumin selaras dengan kenaikan nilai GFR karena semakin rendah nilai GFR maka tingkat kebocoran ginjal (proteinuria) semakin besar dan kenaikan albumin semakin kecil (Nitsch, 2013). Namun dalam penelitian ini, terdapat beberapa pasien yang menunjukkan kenaikan albumin yang tinggi tapi memiliki nilai GFR yang rendah, atau sebaliknya. Hal tersebut menandakan bahwa tidak hanya kecukupan albumin saja yang dibutuhkan agar terapi dapat maksimal, melainkan ada faktor-faktor lain yang mendukung supaya target terapi dapat tercapai diantaranya adalah nutrisi yang cukup (Campbell *et al*, 2014). Semakin turunnya GFR, fungsi ekskresi ginjal terganggu dan menyebabkan terjadinya uremia sehingga menyebabkan menumpuknya metabolit toksik yang mengganggu kerja liver. Liver tidak mampu mengimbangi hilangnya albumin dan kadar albumin pada sirkulasi menurun, menyebabkan edema seringkali terjadi (Campbell *et al*, 2014).

Selain itu, kenaikan kadar albumin juga dipengaruhi oleh kemampuan tubuh untuk mensintesis asam amino. Kemampuan sintesis pada individu normal sekitar 100-200 mg/kg BB/hari (Shargel *et al.*, 2005). Kemampuan sintesis ini dipengaruhi asupan

protein (asam amino) sebagai bahan baku ke liver (NKF, 2005). Ketika laju sintesis menurun karena malnutrisi, terjadi penurunan kadar albumin pada sirkulasi, menyebabkan berpindahnya albumin ekstrasvaskular ke aliran darah, serta menurunnya laju degradasi albumin. Malnutrisi pada pasien PGK (terutama stadium 4 dan 5) disebabkan karena tidak cukupnya *intake* makanan dimana dapat disebabkan karena restriksi protein sebagai langkah intervensi untuk menghambat progresifitas pada pasien PGK (Hudson & Wazny, 2014).

Setelah mengamati jenis, dosis, cara pemberian, durasi pemberian, capaian terapi, faktor yang mempengaruhi capaian albumin, selanjutnya dilakukan identifikasi terhadap adanya *Drug Related Problem* (DRP) pada terapi albumin di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pada penelitian ini terjadi DRP berupa terdapat indikasi namun tidak ada terapi. Pasien PGK dengan kadar albumin $<2,5$ g/dL seharusnya mendapatkan terapi albumin untuk mencukupi kebutuhan albuminnya (Kepmenkes, 2014). Akan tetapi terdapat beberapa pasien yang telah diberikan albumin didapatkan kadar albumin *post* masih $<2,5$ g/dL dan pasien tersebut tidak diberikan terapi albumin kembali untuk mengatasi hipoalbuminemianya. Sehingga seharusnya pasien membutuhkan terapi albumin kembali.

Berdasarkan uraian di atas, diketahui bahwa terdapat beberapa pasien yang tidak sesuai mengenai pemberian dosis albumin sehingga kebutuhan albumin pasien tidak terpenuhi. Selain itu juga pemeriksaan laboratorium sebelum dan sesudah pemberian albumin perlu dilakukan dengan interval waktu yang sama pada

setiap pasien untuk mengetahui data aktual supaya hasil penelitian lebih representatif. Oleh sebab itu, diperlukan perhatian yang cukup dalam penggunaan obat, dalam hal ini penggunaan albumin. Dengan demikian diperlukan kolaborasi interprofesional yang melibatkan apoteker untuk mengoptimalkan terapi dan mencegah terjadinya DRP. Agar terapi dapat optimal, diperlukan pula peran dokter dan apoteker untuk memberikan saran kepada pasien terkait terapi non-farmakologi. Sedangkan untuk mencegah DRP, apoteker perlu melakukan implementasi *pharmaceutical care* dan melakukan *monitoring* efek samping obat pada pasien. Serangkaian peran tersebut diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan sehingga pasien mendapatkan *outcome* terapi yang optimal.