

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) didefinisikan sebagai kerusakan ginjal, baik secara fungsional atau struktural yang berlangsung selama ≥ 3 bulan (KDIGO, 2012). Prevalensi PGK dari tahun 2000 hingga tahun 2011 terus mengalami peningkatan. Pada tahun 2009 prevalensi PGK menunjukkan presentase sebesar 8,5 %, tahun 2010 meningkat menjadi 9,2 %, dan mencapai 10,0 % pada tahun 2011 (USRDS, 2013). Riset Kesehatan Dasar di Indonesia melaporkan prevalensi gagal ginjal kronis pada tahun 2013 yang pernah didiagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,2 % (Riskesdas, 2013). Pada pasien dengan PGK stadium akhir atau disebut *End Stage Renal Disease* (ESRD), kerusakan ginjal ditandai dengan nilai GFR < 15 ml/menit/1,73 m² (KDIGO, 2012). Pada akhir tahun 2013, sekitar 3.194.000 pasien di dunia telah menjalani perawatan karena penyakit ginjal kronik stadium akhir (ESRD). Dari jumlah tersebut sekitar 2.250.000 pasien mendapatkan terapi hemodialisis (HD) dan sejumlah 269.000 pasien menjalani peritoneal dialisis (PD). Sisanya sekitar 675.000 pasien hidup dengan transplantasi ginjal (Fresenius Medical Care, 2013). Dari data unit renal di Indonesia, prevalensi pasien ESRD yang menjalani hemodialisis mengalami peningkatan yaitu 6.951 pasien pada tahun 2011 dan meningkat menjadi 9.161 pada tahun 2012 (IRR, 2012).

Pasien ESRD dengan kondisi uremia yang menjalani terapi hemodialisis secara rutin, dilaporkan sering mengalami gangguan

gastrointestinal (GI) dan endoskopi gastrointestinal sangat penting dilakukan untuk mengevaluasi pasien (Junior *et al*, 2013). Pasien ESRD memiliki resiko lebih tinggi untuk mengalami kerusakan mukosa lambung dibandingkan dengan pasien dengan fungsi ginjal normal. Hal tersebut antara lain disebabkan karena kegagalan fungsi ginjal, hipergastrinemia, kadar amonia yang meningkat, inflamasi, dan adanya infeksi *H. pylori* (Krishnan *et al*, 2011). Salah satu gejala pada GI yang memiliki prevalensi tinggi adalah gejala dispepsia dengan prevalensi sebesar 42,9 % dari pasien yang menjalani HD (Krishnan *et al*, 2011). Dispepsia merupakan gejala yang ditandai dengan keluhan rasa sakit atau nyeri pada abdomen bagian atas, mual, muntah, rasa kembung pada abdomen bagian atas, abdomen terasa penuh, bersendawa, dan keadaan lekas kenyang (Junior *et al*, 2013).

Pasien ESRD akan mengalami kerusakan nefron secara irreversibel. Sebagai akibatnya seluruh beban ginjal harus ditanggung oleh sisa nefron yang masih berfungsi sehingga menyebabkan laju kerusakan nefron akan meningkat. Ginjal akan mengalami penurunan fungsi sehingga terdapat penumpukan produk (misal produk nitrogen sebagai hasil metabolisme protein) yang seharusnya secara normal diekskresikan melalui ginjal. Hal tersebut mengakibatkan perkembangan menuju kondisi uremia yang memicu terjadinya dispepsia (Harold, 2010). Pasien ESRD sering mengalami gejala muntah, regurgitasi, kembung, tidak nyaman di daerah abdomen atas, mual, dan cepat kenyang yang diakibatkan oleh gangguan motilitas lambung. Penelitian *BioMed Central* (BMC) Nefrologi melaporkan peran penundaan waktu pengosongan lambung sebagai penyebab gejala dispepsia pada pasien HD (Junior

et al, 2013). Dengan adanya penundaan waktu pengosongan lambung akan menyebabkan refluks dari isi lambung meningkat. Fungsi ekskresi ginjal yang menurun pada pasien ESRD juga menyebabkan penurunan klirens gastrin sehingga menyebabkan hipergastrinemia (Bacci and Chehter, 2013). Adanya peluang infeksi *H. pylori* juga dilaporkan terjadi pada pasien dengan kondisi uremia yang menjalani HD dengan prevalensi bervariasi yaitu 27 % hingga 73 % (Chang and Hu, 2013).

Penatalaksanaan terapi farmakologi untuk gejala dispepsia menurut *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) pada pasien dengan gejala dispepsia antara lain menggunakan obat-obat golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI), H₂ Reseptor Antagonis, antasida, obat mukoprotektor, dan obat yang merangsang motilitas saluran cerna (prokinetik). Antasida umumnya digunakan sebagai *self treatment* dispepsia akut (Delaney dan Moayyedi, 2003). Namun saat ini penggunaan antasida kurang direkomendasikan untuk pengobatan dispepsia, *Gastro Esophageal Reflux Disease* (GERD), dan penyakit *peptic ulcer* jika dibandingkan dengan penggunaan obat-obat penekan sekresi asam lambung seperti PPI dan H₂ Reseptor Antagonis yang merupakan *first line therapy* untuk mengatasi dispepsia (NICE, 2014).

Antasida merupakan basa lemah biasanya mengandung kalsium karbonat, magnesium hidroksida, dan aluminium hidroksida. Antasida yang mengandung magnesium dilaporkan menyebabkan hipermagnesemia pada pasien yang menderita insufisiensi ginjal dengan klirens kreatinin kurang dari 30 ml/menit (Cunningham *et al*, 2012). Semua antasida dapat mempengaruhi penyerapan obat lain dengan mengikat obat dan mengurangi

penyerapan atau dengan meningkatkan pH intragastrik sehingga disolusi obat atau kelarutan obat diubah. Melalui interaksi obat tersebut, antasida dapat menurunkan bioavailabilitas obat oral (Ceraghali, 2010). Sebagian besar interaksi dapat dihindari dengan mengkonsumsi antasida 2 jam sebelum atau sesudah penggunaan obat lain (Hoogerwerf and Pasricha, 2008).

Berdasarkan NICE, terapi utama untuk dispepsia yaitu dengan obat penekan sekresi asam lambung golongan PPI. Golongan PPI memiliki efektifitas tinggi untuk mengatasi dispepsia dibandingkan dengan obat lain (NICE, 2014). PPI merupakan basa lemah dengan pKa 4 sehingga akan terakumulasi pada suasana asam di kanalikuli sel parietal. Dalam suasana asam, PPI akan terprotonasi dalam bentuk sulfenamida aktif dan berikatan secara kovalen dengan sistein dalam H⁺/K⁺ ATP ase yang menyebabkan inaktivasi pompa proton sehingga menghambat sekresi asam lambung (Huang and Hunt, 2001).

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan PPI salah satunya adalah waktu penggunaan obat. Penggunaan PPI optimal pada pagi hari digunakan 30 hingga 60 menit sebelum sarapan pagi ketika H⁺ / K⁺ ATP ase aktif sekitar 70% pada sel parietal (Shin and Kim, 2013). Efek samping dari penggunaan jangka panjang PPI antara lain osteoporosis, defisiensi vitamin B12, peningkatan resiko infeksi enterik, dan dapat merubah metabolisme obat lain (Chubineh dan Birk, 2012). FDA melakukan studi yang menunjukkan peningkatan resiko fraktur tulang dan hipomagnesia pada pasien yang menggunakan PPI dosis tinggi atau setelah terapi jangka panjang dengan PPI (BPOM, 2011).

Interaksi PPI dengan obat lain dapat menurunkan bioavailabilitas obat yang membutuhkan suasana asam untuk absorpsinya misalnya ampicilin, iron, digoksin, griseovulvin, ketokonazol, dan obat basa lemah lainnya. Semua PPI dimetabolisme oleh sitokrom P450 di hati termasuk CYP2C19 dan CYP3A4. Omeprazol merupakan dapat menghambat metabolisme diazepam, fenitoin, dan warfarin. Lansoprazol dapat meningkatkan klirens teofilin (Mcquaid, 2010). Dengan adanya berbagai efek samping penggunaan jangka panjang PPI dan interaksi obat yang timbul sebagai akibat penggunaan PPI, maka perlu dilakukan studi penggunaan PPI meliputi waktu penggunaan, frekuensi pemberian, serta interaksi obat yang timbul pada pasien PGK.

Obat penghambat asam lambung lain yang digunakan berdasarkan NICE yaitu golongan H_2 Reseptor yang menghambat secara kompetitif ikatan histamin dengan reseptor H_2 di sel parietal sehingga dapat menghambat produksi asam lambung (Mcquaid, 2010). Beberapa H_2 Reseptor memiliki interaksi dengan obat lain. Simetidin dapat menghambat beberapa isoenzim CYP450, sehingga dapat meningkatkan kadar obat seperti teofilin, lidokain, fenitoin, dan warfarin. Ranitidin menghambat isoenzim CYP450 dengan ikatan lebih lemah dibanding simetidin (Hoogerwerf dan Pasricha, 2008). Waktu penggunaan obat golongan ini juga perlu diperhatikan dikarenakan efek H_2 Reseptor yang paling menonjol adalah pada sekresi asam di malam hari oleh karena itu penggunaan terutama efektif digunakan pada malam hari (Mcquaid, 2010). Obat ini diekskresi melalui ginjal, dosis biasa H_2 Reseptor dapat menyebabkan konsentrasi obat tinggi pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus rendah sehingga dapat

mengakibatkan efek samping seperti perubahan status mental. Untuk itu penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal kronik (Manlucu *et al*, 2005).

Obat mukoprotektor misalnya sukralfat juga dapat digunakan sebagai terapi untuk mengatasi gejala dispepsia. Hal yang perlu diperhatikan pada pemberian sukralfat pada pasien PGK adalah pemberian sukralfat bersama obat lain yang mengandung aluminium dapat menyebabkan akumulasi dalam plasma dan bermanifestasi pada toksisitas aluminium pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Dilaporkan efek samping kejang dapat terjadi pada pasien dialisis yang juga menerima terapi antasida yang mengandung aluminium (Valle, 2003). Obat perangsang motilitas saluran cerna (prokinetik) antara lain metoklopramid dan domperidon juga merupakan salah satu terapi untuk dispepsia berdasarkan *guideline* NICE. Obat prokinetik bekerja dengan meningkatkan motilitas gastrointestinal ((Hoogerwerf dan Pasricha, 2008). Metoklopramid dan domperidon. Obat golongan prokinetik efektif untuk tipe dispepsia yang disebabkan oleh gangguan motilitas saluran cerna (PDT, 2008).

Berdasarkan uraian terkait terapi obat yang digunakan untuk terapi farmakologi dispepsia pada pasien, maka penting untuk dilakukan studi penggunaan obat-obat anti dispepsia terutama pada pasien dengan PGK yang menjalani HD. Pasien yang mejalani HD dapat menerima beberapa obat sekaligus sehingga adanya *Drug Related Problem* (DRP) sering terjadi pada pasien (Hassan *et al*, 2009). Beberapa pasien mendapatkan terapi kompleks untuk beberapa kondisi komorbid sehingga memerlukan monitoring pemberian dan penyesuaian dosis (Joel *et al*, 2013).

Beberapa studi menunjukkan bahwa insiden efek samping yang tidak diinginkan terjadi lebih tinggi pada pasien dengan PGK dibanding pasien yang tidak memiliki insufisiensi ginjal (Hassan *et al*, 2009). Dengan melakukan studi penggunaan obat terkait cara penggunaan, dosis, dan frekuensi pemberian obat serta analisis munculnya DRP yang terjadi pada pasien PGK yang menjalani HD maka diharapkan penelitian ini dapat bermanfaat bagi pasien dalam mendapatkan terapi gejala dispepsia dan *outcome* yang optimal serta dapat mencegah atau meminimalkan timbulnya DRP yang mungkin muncul sehingga tidak memperparah kondisi pasien PGK yang menjalani HD.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan obat anti dispepsia pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis di Instalasi Hemodialisis Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji pola penggunaan obat anti dispepsia pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis di Instalasi Hemodialisis Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji jenis, dosis, frekuensi penggunaan, dan cara penggunaan obat anti dispepsia pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis di Instalasi Hemodialisis Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya.

2. Menganalisis hubungan penggunaan obat dan *outcome* pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis di Instalasi Hemodialisis Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya.
3. Menganalisis adanya *Drug Related Problem* (DRP) yang timbul dalam penggunaan terapi obat yang diberikan pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis.

1.4 Manfaat

1. Dapat memberi gambaran terkait pola penggunaan obat anti dispepsia pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis sehingga dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk penelitian lanjutan.
2. Dalam terapan, penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi bagi tenaga medis dalam pemberian terapi dispepsia pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis sehingga diperoleh luaran terapi yang optimal pada pasien.