

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. LANDASAN TEORI**

##### **1. *Drug Related Problems* (DRPs)**

###### **1.1. Definisi DRPs**

*Drug Related Problems* (DRPs) adalah kejadian atau keadaan terkait terapi obat yang mengganggu atau berpotensi mengganggu hasil terapi yang diinginkan.<sup>18</sup> Menurut Cipolle DRPs adalah setiap peristiwa yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien yang melibatkan, atau diduga melibatkan, terapi obat, dan yang mengganggu pencapaian tujuan terapi yang diinginkan.<sup>19</sup>

DRPs dapat terjadi pada semua tahap pengobatan mulai dari tahap pemilihan obat (*prescribing stage*), pemberian obat (*dispensing stage*), dan penggunaan obat.

###### **1.2. Klasifikasi dan Jenis DRPs**

Pasien gagal ginjal stadium akhir yang menjalani hemodialisa diperkirakan mendapatkan terapi obat yang cukup banyak, sebab disamping terapi hemodialisa, terapi obat tersebut diberikan untuk mengobati penyakit penyerta dari gagal ginjal. Penyakit penyerta yang paling banyak pada pasien gagal ginjal adalah diabetes mellitus dan hipertensi. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit ginjal kronik yang menjalani terapi hemodialisa beresiko tinggi mendapatkan kejadian *Drug Related Problems* (DRPs).<sup>7,8,9</sup>

Menurut hasil studi penelitian, DRPs yang biasa terjadi secara umum pada pasien gagal ginjal stadium akhir yang menjalani hemodialisa adalah<sup>8,9,10</sup> :

1. *Indication without drug therapy* (IWD) yaitu suatu masalah pada pasien yang membutuhkan terapi tetapi obat tidak diresepkan

2. *Drug Use without Indication* (DWI) yaitu tidak ada problem medik yang jelas untuk penggunaan suatu obat
3. *Improper Drug Selection* (IDS) yaitu obat tidak sesuai dengan indikasi yang ada
4. *Sub-therapeutic Dose* (UD) yaitu pasien mendapatkan obat dengan dosis terlalu rendah
5. *Over Dose* (OD) yaitu pasien mendapatkan peresepan obat dengan dosis terlalu tinggi
6. *Adverse Drug Reaction* (ADR) yaitu efek samping obat yang tidak diinginkan
7. *Drug Interaction* (DI) adanya interaksi obat dengan obat, obat dengan uji laboratorium, obat dengan makanan, atau obat dengan sediaan herbal

## **2. Evaluasi Penggunaan Obat**

Ginjal yang mengalami penurunan fungsi menyebabkan akumulasi obat dan metabolit aktif, dan terkadang dapat menyebabkan nefrotoksisitas. Berdasarkan beberapa peranan penting ginjal tersebut, perhatian yang besar menyangkut pemilihan dan penyesuaian dosis obat sangat diperlukan agar fungsi ginjal tetap baik.<sup>11</sup>

Menurut Alshamrani dkk (2015) evaluasi penggunaan obat pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa sangat penting, sebab rata-rata pasien hemodialisa menggunakan banyak obat, terutama untuk mengobati penyakit yang menyertainya (komorbid).<sup>12</sup>

Masalah terkait obat yang mungkin terjadi akibat gangguan ginjal perlu dihindari dengan cara pemilihan obat yang tepat dan penyesuaian dosis untuk obat yang memerlukan berdasarkan kondisi ginjal. Penyesuaian dosis perlu dilakukan agar efektivitas terapi tercapai, meminimalkan kejadian toksisitas dan mencegah penurunan fungsi ginjal. Intervensi apoteker dalam penyesuaian dosis terbukti dapat meminimalisasi angka DRPs.<sup>13</sup>

Peran apoteker dalam evaluasi penggunaan obat pada pasien gagal ginjal kronik adalah tentang manajemen obat, memastikan kepatuhan pasien terhadap rejimen terapi, dan potensi risiko obat nefrotoksik. Apoteker memantau dan mengevaluasi terapi obat termasuk rekonsiliasi obat dan monitoring efek samping obat. Area utama fokus untuk farmasis pada pasien dengan penyakit ginjal kronis adalah manajemen anemia, pemantauan hipertensi, pengurangan risiko kardiovaskular, penyesuaian dosis, dan rekomendasi yang berkaitan dengan obat yang dihilangkan oleh ginjal.<sup>14</sup>

Sebuah penelitian *systematic review* yang mengevaluasi intervensi apoteker dalam studi terkontrol (688 total pasien; 47 transplantasi ginjal, 294 nondialisis CKD, 347 hemodialisis), menunjukkan pengurangan pada semua penyebab rawat inap (1,8 vs 3,1,  $P = 0,02$ ) dan lama tinggal di rumah sakit (9,7 vs 15,3 hari,  $P = 0,06$ ); pengurangan insidensi CKD stadium 5 atau kematian pada pasien dengan diabetes nefropati (14,8 vs 28,2 per 100 pasien-tahun,  $P < 0,001$ ); dan dampak positif pada tekanan darah (rata-rata tekanan darah sistolik 145,3 vs 175,8 mmHg,  $P = 0,029$ ), anemia (goal hemoglobin 69,8% vs 43,9%,  $P < 0,0001$ , dan fosfor serum (1,81 vs 2,07 mmol / L,  $P = 0,03$ ).<sup>15</sup>

### 3. Penyakit Ginjal Kronik

#### 3.1. Definisi dan Klasifikasi

Penyakit ginjal kronis adalah penurunan progresif fungsi ginjal dalam beberapa bulan atau tahun. Penyakit ginjal kronis didefinisikan sebagai kerusakan ginjal dan/atau penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) kurang dari 60mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selama minimal 3 bulan.<sup>2</sup>

Klasifikasi gagal ginjal kronik dibagi atas 5 tingkatan derajat yang didasarkan pada laju filtrasi glomerular dengan ada atau tidaknya kerusakan ginjal. Derajat gagal ginjal kronik dapat dilihat dalam tabel sebagai berikut :

Tabel 2.1. Klasifikasi gagal ginjal kronik.<sup>2</sup>

Derajat / Stadium	LFG (ml/mnt/1.732m <sup>2</sup> )	Penjelasan
1	≥ 90	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat
2	60-89	Kerusakan ginjal dengan LFG turun ringan
3 A	45-59	Kerusakan ginjal dengan LFG turun dari ringan sampai sedang
3 B	30-44	Kerusakan ginjal dengan LFG turun dari sedang sampai berat
4	15-29	Kerusakan ginjal dengan LFG turun berat
5	< 15	Gagal ginjal

Penyakit gagal ginjal kronik stadium akhir atau *End-stage Renal Disease* (ESRD), adalah suatu proses akhir dari penurunan fungsi ginjal yang progresif yang tidak dapat pulih kembali, dan pada umumnya berakhir dengan kematian. Saat ini ada tiga terapi pengobatan untuk menangani gagal ginjal kronik stadium akhir yaitu hemodialisa, dialisis peritoneal dan transplantasi ginjal.<sup>3</sup> Di Indonesia Hemodialisis adalah pilihan terapi yang paling sering dilakukan pada pasien gagal ginjal kronik.<sup>4,5</sup>

### 3.2. Epidemiologi

Penyakit gagal ginjal kronik merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidensi gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi. Hasil *systematic review* dan *meta analysis* yang dilakukan oleh Hill et al, 2016, mendapatkan prevalensi global PGK sebesar 13,4%.<sup>16</sup> Menurut penelitian Morad *et. al* pada tahun 2015, terjadi peningkatan insidensi dan prevalensi penyakit gagal ginjal yang signifikan di kawasan Asia Tenggara.<sup>17</sup>

Berdasarkan laporan *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2017, terjadi peningkatan insidensi gagal ginjal yang menjalani hemodialisa yang terdata yaitu sebanyak 30.831 orang. Pasien baru ini didominasi oleh pasien laki-laki sebesar 56 % dan perempuan sebesar 44%. Berdasarkan geografis, pasien baru terbanyak di Jawa Barat. Terjadi juga peningkatan pasien aktif yang menjalani hemodialisa yaitu sebesar 77.892 orang. Peningkatan pasien aktif ini karena pasien gagal ginjal dicover oleh program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Pada tahun 2017, 89 % pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisa ditanggung oleh BPJS. Pasien gagal ginjal kronik stadium akhir (ESRD) merupakan penyakit dengan proporsi terbanyak yang menjalani hemodialisa, yaitu sebesar 90%.<sup>5</sup>

Tabel 2.2 Profil usia pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisa tahun 2017.<sup>5</sup>

Usia	Pasien Baru	Pasien Aktif pada 30 Juni	Pasien Aktif pada 31 Des
1-14	0.32 %	0.45 %	0.38 %
15-24	2.20 %	2.00 %	2.26 %
25-34	6.56 %	7.44 %	7.67 %
35-44	14.23 %	16.54 %	16.67 %
45-54	29.57 %	30.11 %	30.56 %
55-65	30.45 %	28.96 %	28.57 %
>65	16.14 %	13.85 %	13.20 %

### 3.3.Etiologi

Gagal ginjal kronik dapat disebabkan oleh beberapa penyakit, dan bervariasi antara satu negara dengan negara lainnya. Menurut Pernefri dalam *Indonesian Renal Registry* 2017, faktor penyebab terbesar adalah penyakit ginjal hipertensi, nefropati diabetik, dan glomerulopati primer.<sup>5</sup>

Tabel 2.3. Jumlah Pasien Gagal Ginjal Kronik Stadium 5 berdasarkan diagnosa etiologi di Indonesia<sup>5</sup>

Etiologi	Jumlah
Glumerulopati Primer (GNC)	2.887
Nefropati Diabetika	6.994
Nefropati Lupus (SLE)	122
Penyakit Ginjal Hipertensi	8472
Ginjal Polikistik	254
Nefropati Asam Urat	343
Nefropati Obstruksi	1.043
Pielonefritis Chronic (PNC)	1.623
Lain-lain	1.789
Tidak Diketahui	322

### 3.4. Patofisiologi

Penurunan fungsi ginjal secara bertahap dan awalnya dapat muncul tanpa gejala. Riwayat penyakit ginjal kronik tergantung pada etiologi penyakit pencetusnya. Namun, setelah itu proses yang terjadi adalah sama yaitu hiperfiltrasi nefron. Ketika nefron menjadi rusak, ginjal meningkatkan laju filtrasi. Akibatnya, pasien dengan gangguan ginjal ringan dapat menunjukkan nilai-nilai kreatinin normal, dan penyakit ini bisa tidak terdeteksi untuk beberapa waktu. Mekanisme adaptif ini akan berjalan dengan sendirinya dan pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan pada glomeruli dari nefron yang tersisa.<sup>20</sup>

### 3.5. Pemeriksaan

Penyakit gagal ginjal kronik tidak menunjukkan gejala dan manifestasi klinis pada awal terjadinya penyakit terutama pada stadium 1 sampai stadium 3. Pemeriksaan pada gagal ginjal terdiri dari beberapa rangkaian pemeriksaan laboratorium dan pencitraan. Pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk mengetahui adanya kerusakan fungsi ginjal dan juga untuk mengetahui stadium / tahap kerusakan ginjal.

Gangguan fungsi ginjal dan tahapan kerusakan ginjal dapat digambarkan dengan baik melalui pengukuran laju filtrasi glomerulus

(LFG). Derajat penurunan LFG menandakan beratnya kerusakan ginjal. Pengukuran LFG merupakan hal yang penting dalam pengelolaan pasien dengan penyakit ginjal. Selain untuk menilai fungsi ginjal secara umum, banyak kegunaan penting pengukuran LFG, diantaranya adalah untuk mengetahui dosis obat yang tepat yang dapat dibersihkan oleh ginjal.<sup>21</sup>

Beberapa metode telah ditemukan dan digunakan untuk mengukur LFG. Penanda yang digunakan untuk mengukur klirens ginjal dapat berasal dari senyawa endogen seperti kreatinin, urea, dan cystatin C, dapat juga yang berasal dari senyawa eksogen seperti inulin, iohexol dan beberapa senyawa radioaktif. Pengukuran dengan metode bersihan inulin merupakan baku emas (gold standard) dalam menilai LFG.<sup>21</sup>

Di antara beberapa senyawa tersebut yang paling sering digunakan adalah pengukuran klirens kreatinin. Pengukuran klirens kreatinin dapat dilakukan dengan menggunakan urin tampung 24 jam atau dapat juga berdasarkan perhitungan menggunakan formula. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF KDOQI) merekomendasikan pengukuran LFG pada orang dewasa menggunakan formula Cockcroft-Gault dan *Modification of Diet in Renal Disease*.<sup>22</sup>

Penentuan LFG dapat juga dihitung berdasarkan bersihan kreatinin. Kreatinin adalah suatu zat yang mirip dengan inulin. Bersihan kreatinin dihitung dari kadar kreatinin dalam serum dan urin 24 jam atau berdasarkan kadar kreatinin serum dan faktor lainnya dengan menggunakan persamaan estimasi, sebagai contoh: persamaan Cockcroft-Gault (CG), atau contoh lain menggunakan persamaan *modification of diet in renal disease* (MDRD).<sup>22</sup>

Formula untuk memprediksi nilai LFG disebut sebagai eGFR (estimated GFR) untuk membedakannya dari measured GFR. Formula MDRD ini membutuhkan data umur, jenis kelamin, ras dan kadar kreatinin serum. Data-data ini biasanya diminta oleh laboratorium bila dilakukan pemeriksaan kreatinin, sehingga ini memudahkan

memprediksi GFR dibandingkan CG yang membutuhkan data berat badan. Formula yang lain dalam estimasi LFG adalah persamaan CKD-EPI.<sup>23</sup>

### 3.6. Tatalaksana Terapi

Tujuan penatalaksanaan penyakit ginjal kronik (PGK) adalah untuk mempertahankan fungsi ginjal dan homeostasis selama mungkin. Seluruh faktor yang berperan pada penyakit ginjal tahap akhir dan faktor yang dapat dipulihkan diidentifikasi dan ditangani.

21

Pengobatan gagal ginjal kronik dibagi dalam dua tahap yaitu penanganan konservatif dan terapi penggantian ginjal. Penanganan gagal ginjal secara konservatif terdiri dari tindakan untuk menghambat berkembangnya gagal ginjal, menstabilkan keadaan pasien, dan mengobati setiap faktor yang *reversible*. Sedangkan penanganan dengan pengganti ginjal dapat dilakukan dialisis intermiten atau transplantasi ginjal yang merupakan cara paling efektif untuk penanganan gagal ginjal.<sup>24</sup>

Penatalaksanaan penyakit ginjal kronik meliputi<sup>25</sup> :

1. Terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya
2. Pencegahan dan terapi terhadap kondisi komorbid (*comorbid condition*)
3. Memperlambat perburukkan fungsi ginjal.
4. Pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular
5. Pencegahan dan terapi terhadap komplikasi
6. Terapi pengganti ginjal berupa dialysis atau transplantasi ginjal.

## 4. Hemodialisa

### 4.1. Pengertian Hemodialisa

Hemodialisa adalah suatu prosedur medis untuk membuang produk sisa metabolisme tubuh dari dalam darah dan juga untuk mengoreksi ketidakseimbangan elektrolit. Hemodialisa adalah suatu

terapi pengganti ginjal yang menggunakan alat khusus dengan tujuan untuk mengeluarkan toksin uremik dan mengatur cairan, elektrolit tubuh.<sup>26</sup>

Hemodialisis merupakan salah satu dari Terapi Pengganti Ginjal, yang digunakan pada penderita dengan penurunan fungsi ginjal, baik akut maupun kronik. Hemodialisis dapat dikerjakan untuk sementara waktu (misalnya pada pasien Gagal Ginjal Akut) atau dapat pula untuk seumur hidup (misalnya pada pasien Gagal Ginjal Kronik).

#### **4.2. Mekanisme kerja Hemodialisa**

Prinsip dari Hemodialisis adalah dengan menerapkan proses osmotis dan ultrafiltrasi pada ginjal buatan, dalam membuang sisa-sisa metabolisme tubuh. Pada hemodialisis, darah dipompa keluar dari tubuh lalu masuk kedalam mesin dialiser (yang berfungsi sebagai ginjal buatan) untuk dibersihkan dari zat-zat racun melalui proses difusi dan ultrafiltrasi oleh cairan khusus untuk dialisis (dialisat). Tekanan di dalam ruang dialisat lebih rendah dibandingkan dengan tekanan di dalam darah, sehingga cairan, limbah metabolik dan zat-zat racun di dalam darah disaring melalui selaput dan masuk ke dalam dialisat. Proses hemodialisis melibatkan difusi solute (zat terlarut) melalui suatu membrane semipermeable. Molekul zat terlarut (sisa metabolisme) dari kompartemen darah akan berpindah kedalam kompartemen dialisat setiap saat bila molekul zat terlarut dapat melewati membran semipermeabel demikian juga sebaliknya. Setelah dibersihkan, darah dialirkan kembali ke dalam tubuh.<sup>27</sup>