



UNIVERSITAS INDONESIA

**EVALUASI POTENSI INTERAKSI ANTAR OBAT
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK STADIUM 3-5 PRE-DIALISIS
DI RSCM TAHUN 2019-2020**

TESIS

TRIASTI KHUSFIANI

1606970890

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FARMAKOLOGI KLINIK
JAKARTA
2021**



UNIVERSITAS INDONESIA

**EVALUASI POTENSI INTERAKSI ANTAR OBAT
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK STADIUM 3-5 PRE-DIALISIS
DI RSCM TAHUN 2019-2020**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Farmakologi Klinik**

TRIASTI KHUSFIANI

1606970890

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FARMAKOLOGI KLINIK
JAKARTA
DESEMBER 2021**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Triasti Khusfiani

NPM : 1606970890

Tanda Tangan :



Tanggal : 27 Desember 2021

HALAMAN PENGESAHAN

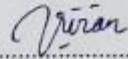
Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Triasti Khusfiani
NPM : 1606970890
Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik
Judul Tesis : Evaluasi potensi interaksi antar obat pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5 pre-dialisis di RSCM tahun 2019-2020

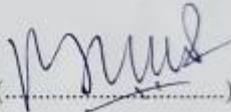
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Spesialis Farmakologi Klinik (Sp.FK) pada Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Vivian Soetikno, Ph.D, SpFK

(
.....)

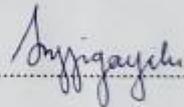
Pembimbing : dr. Nafrialdi, Ph.D, Sp.PD, Sp.FK

(
.....)

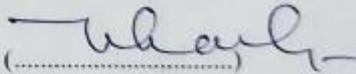
Pembimbing : dr. Ni Made Hustrini, Sp-PD, K-GH

(
.....)

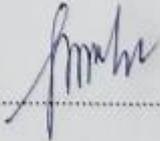
Penguji : Dr. dr. Anggi Gayatri, Sp.FK

(
.....)

Penguji : Dr. Wawaimuli Arozal, M.Biomed, Ph.D

(
.....)

Penguji : Dr. dr. Maruhum Bonar HM, Sp.PD, K-GH

(
.....)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 27 Desember 2021

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah memberikan karunia serta rahmat-Nya sehingga tesis yang berjudul “Evaluasi Potensi Interaksi Antar Obat Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 3-5 Pre-dialisis di RSCM tahun 2019-2020” berhasil diselesaikan.

Penulis menyadari bahwa segala pencapaian yang penulis dapatkan tidak lepas dari doa, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan banyak terima kasih dan penghargaan yang tinggi kepada:

- dr. Vivian Soetikno, Ph.D, SpFK selaku pembimbing pertama atas ide penelitian, bimbingan, arahan dan masukan yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini.
- dr. Nafrialdi, Ph.D, Sp.PD, SpFK selaku pembimbing kedua atas bimbingan, arahan dan masukan yang sangat berharga dalam penulisan tesis ini.
- dr. Ni Made Hustrini, Sp.PD, K-GH selaku pembimbing ketiga atas arahan, bimbingan dan dukungan yang sangat berharga dalam penulisan tesis ini.
- dr. Wawaimuli Arozal, M.Biomed, Ph.D; Dr. dr. Anggi Gayatri, Sp.FK; dan Dr. dr. Maruhum Bonar Hasiholan Marbun, Sp.PD, K-GH yang telah berkenan menjadi penguji tesis ini. Terima kasih atas waktu dan saran yang telah diberikan.
- Seluruh staf pengajar di Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI : Prof. Dr. dr. Armen Muchtar, Sp.FK; Prof. dr. Fransiscus D. Suyatna, PhD, Sp.FK; Prof. Dr. dr Purwastyastuti, Msc, Sp.FK; Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK (K); dr. Nafrialdi, Ph.D, Sp.PD, Sp.FK; Dr. dr. Wawaimuli Arozal, M.Biomed, Ph.D; dr. Instiaty, Ph.D, Sp.FK; dr. Vivian Soetikno, Ph.D, Sp.FK; Dr. dr. Anggi Gayatri, Sp.FK; Dr. Dra. Ari Estuningtyas Apt, M.Biomed; dr. Dewi Selvina Rosdiana, M.Kes; Dr. Melva Louisa, S.Si, M.Biomed. Terima kasih atas ilmu, pengetahuan dan teladan yang telah diberikan
- Seluruh karyawan di Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Indonesia yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas semua bantuannya sehingga proses belajar saya dapat berlangsung dengan lancar.
- Universitas Indonesia yang telah memberikan bantuan dana untuk penelitian ini.

- Teman seangkatan dan seperjuangan saya selama menempuh program pendidikan dokter spesialis Farmakologi Klinik: dr. Nusmirna Ulfa, dr. Dedi Suyanto, dr. Lina Yohanes, dr. Estetika Yuli Asterini. Terima kasih atas persahabatan, dukungan, dan semangat yang saling menguatkan selama menempuh pendidikan ini.
- Teman PPDS Farmakologi Klinik terutama dr. Jefman Effendi Marzuki, dr. Mario Abet Nego, dr. Rohmanika dan dr. Yuko Ade Wahyuni. Terima kasih atas persahabatan, dukungan, dan semangat yang saling menguatkan selama menempuh pendidikan ini.
- Semua teman PPDS Farmakologi Klinik serta teman-teman prodi lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas teladan, dukungan, dan semangat yang telah diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan.
- Kedua orang tua saya, kedua kakak saya, suami saya dan ketiga anak saya tercinta yang selalu memberikan semangat, dukungan dan doa selama saya menempuh pendidikan dokter spesialis.
- Kepada seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, atas bantuannya kepada penulis selama ini. Semoga Allah SWT melimpahkan keberkahan dan balasan berlipat ganda atas segala dukungan dan kebaikan.

Tesis ini masih jauh dari kata sempurna, namun penulis berharap semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Jakarta, 27 Desember 2021

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Triasti Khusfiani
NPM : 1606970890
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Evaluasi Potensi Interaksi Antar Obat Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 3-5 Pre-dialisis di RSCM tahun 2019-2020

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 27 Desember 2021

Yang menyatakan



(dr. Triasti Khusfiani)

ABSTRAK

Nama : Triasti Khusfiani
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik
Judul : Evaluasi potensi interaksi antar obat pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5 pre-dialisis di RSCM tahun 2019-2020
Pembimbing I : dr. Vivian Soetikno, Ph.D, SpFK
Pembimbing II : dr. Nafrialdi, Ph.D, Sp.PD, Sp.FK
Pembimbing III : dr. Ni Made Hustrini, Sp-PD, K-GH

Pendahuluan: PGK merupakan penyakit yang sering memiliki beberapa komorbid sehingga perlu menggunakan berbagai terapi kombinasi obat. Oleh sebab itu, polifarmasi sering dilakukan dan salah satu konsekuensinya adalah terjadinya potensi interaksi obat (PIO). PIO dianggap sebagai masalah pengobatan yang dapat dicegah, namun dalam praktik klinis dapat mengakibatkan efek samping obat (ESO) atau reaksi obat yang merugikan. Hal tersebut tentu akan mempengaruhi klinis dan keberhasilan pengobatan serta keamanan penggunaan obat pada pasien PGK. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola persepsian pasien PGK dan pengaruhnya terhadap potensi interaksi dan efek samping obat yang dicurigai akibat interaksi obat.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dan pengambilan data dilakukan secara potong lintang pada pasien PGK rawat jalan stadium 3-5 pre-dialisis di rumah sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dalam periode Januari 2019 sampai dengan Desember 2020. Data diambil dari *electronic health record* dan pusat rekam medis RSCM. Rujukan potensi interaksi obat menggunakan *software* Micromedex.

Hasil: Terdapat 106 pasien yang memenuhi persyaratan dan diambil menjadi subjek penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada pasien PGK rawat jalan stadium 3-5 pre-dialisis di RSCM tahun 2019-2020, terdapat 111 jenis obat yang diresepkan dan obat yang paling sering diresepkan adalah bisoprolol (36,5%). Proporsi pasien yang mendapatkan pengobatan dengan potensi interaksi obat adalah 76% (81 pasien), sedangkan proporsi pasien yang mengalami ESO yang dicurigai akibat interaksi obat adalah 28% (23 pasien) dari 81 pasien dengan PIO. ESO tersebut berupa hiperglikemi (17 pasien), hipertensi (1 pasien), hiperkalemi (1 pasien) dan hipotensi (1 pasien). Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara variabel perancu yaitu, jumlah obat > 10, komorbid jantung dan DM dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat ($p < 0.05$). Hasil multivariat mendapatkan hanya komorbid jantung (gagal jantung dan penyakit jantung koroner) yang memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat ($p = 0,03$).

Kesimpulan: Pada penelitian ini, sebanyak 76% pasien mendapatkan pengobatan dengan PIO. Sedangkan 28% pasien dari 81 pasien dengan PIO mengalami ESO yang dicurigai akibat interaksi obat. ESO yang paling banyak dialami adalah hiperglikemi. Komorbid jantung merupakan faktor risiko terjadinya ESO yang dicurigai akibat interaksi obat.

Kata kunci: penyakit ginjal kronis, potensi interaksi obat, efek samping obat

ABSTRACT

Name : Triasti Khusfiani
Study Program : Clinical Pharmacology
Title : Evaluation of potential drug-drug interaction in chronic kidney disease patients stage 3-5 pre-dialysis at Cipto Mangunkusumo hospital in 2019-2020
Counsellor I : dr. Vivian Soetikno, Ph.D, SpFK
Counsellor II : dr. Nafrialdi, Ph.D, Sp.PD, Sp.FK
Counsellor III : dr. Ni Made Hustrini, Sp-PD, K-GH

Introduction: CKD often has several comorbidities so it is necessary to use various drug combination therapies. Therefore, it can lead to polypharmacy and one of its consequences is the occurrence of potential drug-drug interactions (DDI). DDI is considered a problem that can be prevented, but in clinical practice it can result in adverse drug reactions (ADR). This will certainly affect the clinical and treatment success as well as the safety of the drug use in CKD patients. This study was aimed to determine the prescribing pattern and its effect on potential DDI and ADR that are suspected due to DDI.

Methods: This was a non-experimental cross-sectional study, conducted on CKD out-patients stage 3-5 pre-dialysis at Cipto Mangunkusumo Hospital in the period January 2019 to December 2020. Data were taken from electronic health records and the hospital's medical record. The Micromedex software was used as a reference for potential drug interactions.

Results: There were 106 patients who met the requirements and were taken as research subjects. The results showed that in CKD out-patients stage 3-5 pre-dialysis at RSCM in 2019-2020, there were 111 types of drugs prescribed and the most frequently prescribed drug was bisoprolol (36.5%). The proportion of patients who received treatment with a potential DDI was 76% (81 patients), while the proportion of patients who experienced ADR suspected due to DDI was 28% (23 patients) from 81 patients with suspected DDI. The ADRs were hyperglycemia (17 patients), hypertension (1 patient), hyperkalemia (1 patient) and hypotension (1 patient). There was a statistically significant association between the confounding variables, namely, number of drugs, cardiovascular disease and DM with ADR suspected due to DDI ($p < 0.05$). Multivariate analysis found that only cardiovascular disease (congestive heart failure and coronary artery disease) had a statistically significant relationship with ADR suspected due to DDI ($p = 0.03$).

Conclusion: In this study, 76% of patients received treatment with potential DDI. Meanwhile, 23% from 81 patients with DDI experienced ADR suspected due to drug interactions. The most often occurring ADR is hyperglycemia. It was found that cardiovascular comorbidity is a risk factor for having an ADR suspected cause by DDI.

Keywords: chronic kidney disease, potential drug-drug interactions, adverse drug reaction

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERNYATAAN OROSINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi dan Rumusan Masalah.....	2
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Penyakit Ginjal Kronik.....	5
2.2 Interaksi Obat.....	16
2.3 Efek Samping Obat.....	25
2.4 Kerangka Teori.....	33
2.5 Kerangka Konsep.....	34
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1 Disain Penelitian.....	35
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
3.4 Estimasi Besar Sampel.....	35
3.5 Persetujuan Etik.....	36
3.6 Cara Pengambilan Sampel.....	36
3.7 Data	
3.7.1 Teknik Pengumpulan Data.....	36
3.7.2 Analisis Data.....	37
3.8 Alur Penelitian.....	38
BAB 4. HASIL PENELITIAN	
4.1 Data Karakteristik Pasien.....	42
4.2 Frekuensi Distribusi Obat.....	44
4.3 Potensi Interaksi Obat.....	44
4.4 ESO yang dicurigai Akibat Interaksi Obat.....	48
4.5 Hubungan Antara Variabel Perancu (usia, jenis kelamin, komorbid, jumlah obat) dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat.....	53

BAB 5. PEMBAHASAN	
5.1 Karakteristik Pasien.....	56
5.2 Peresepan Obat.....	57
5.3 Potensi Interaksi Obat.....	58
5.4 ESO yang dicurigai Akibat Interaksi Obat.....	59
5.4.1 Hiperglikemi.....	59
5.4.2 Hipertensi.....	61
5.4.3 Hiperkalemi.....	62
5.4.4 Hipotensi.....	62
5.5 Hubungan Antara Variabel Perancu dengan ESO Akibat Interaksi Obat.....	63
5.6 Keterbatasan dan Kelebihan Penelitian.....	64
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan.....	65
6.2 Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi PGK berdasarkan GFR.....	5
Tabel 2.2	Klasifikasi PGK berdasarkan Albuminuria.....	6
Tabel 2.3	Diagnosis Etiologi Pasien ESRD di Indonesia (2018).....	7
Tabel 2.4	Rencana Tatalaksana PGK sesuai dengan Stadiumnya.....	11
Tabel 2.5	Pembatasan asupan protein dan fosfat pada PGK.....	14
Tabel 2.6	Contoh Interaksi Farmakokinetik (Distribusi).....	18
Tabel 2.7	Contoh Interaksi Farmakokinetik (Ekskresi).....	21
Tabel 2.8	Contoh Interaksi Pada Reseptor.....	22
Tabel 2.9	Contoh Interaksi Fisiologik.....	23
Tabel 2.10	Contoh Perubahan Keseimbangan Cairan dan Elektrolit.....	23
Tabel 2.11	Kategori Kausalitas WHO-UMC.....	28
Tabel 2.12	Kuesioner Naranjo.....	29
Tabel 2.13	Algoritme Naranjo – Skala Probabilitas ESO.....	30
Tabel 3.1	Definisi Operasional.....	39
Tabel 4.1	Data Karakteristik Pasien.....	43
Tabel 4.2	Frekuensi Distribusi Peresepan 10 Obat Terbanyak.....	44
Tabel 4.3	Proporsi Kategori PIO.....	45
Tabel 4.4	Data 10 Potensi Interaksi Terbanyak (<i>software</i> Micromedex).....	46
Tabel 4.5	Daftar ESO yang dicurigai akibat interaksi obat.....	50
Tabel 4.6	Analisis bivariat hubungan variabel perancu (jenis kelamin, usia, jumlah obat, komorbid) dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat.....	54
Tabel 4.7	Analisis multivariat hubungan jenis kelamin, jumlah obat, komorbid jantung, komorbid DM dan komorbid dislipidemia dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1	Alur Pengumpulan Sampel Penelitian.....	42
Gambar 4.3	Proporsi Pasien dengan PIO.....	45
Gambar 4.4	Proporsi Pasien Mengalami efek samping yang Dicurigai Akibat Interaksi Obat.....	48
Gambar 4.5	Proporsi Efek Samping yang Dicurigai Akibat Interaksi Obat.....	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Frekuensi distribusi persepsian obat.....	70
Lampiran 2	Data Potensi interaksi obat (software Micromedex).....	73
Lampiran 3	Analisis SPSS bivariat hubungan variabel perancu dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat.....	87
Lampiran 4	Analisis SPSS multivariat jenis kelamin, komorbid jantung, komorbid DM dan komorbid dislipidemia dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat.....	96
Lampiran 5	Keterangan lolos kaji etik.....	97
Lampiran 6	Nota dinas persetujuan izin penelitian.....	98

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidensi gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk serta biaya pengobatan yang tinggi. Hasil *systematic review* dan meta-analisis yang dilakukan oleh Hill, dkk (2016) mendapatkan prevalensi global PGK sebesar 13.4% dan sesuai hasil *Global Burden of Disease*, pada tahun 2017 PGK merupakan penyebab kematian peringkat ke-12 di seluruh dunia. Di Indonesia, prevalensi PGK pada tahun 2018 telah mengalami peningkatan dua kali lipat dibandingkan pada tahun 2013 menjadi 0.38%. Perawatan penyakit ginjal ini juga merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) kesehatan setelah penyakit jantung.¹⁻³

PGK didefinisikan sebagai abnormalitas pada struktur maupun fungsi ginjal yang terjadi selama tiga bulan atau lebih yang akan berdampak pada kesehatan. Berdasarkan nilai *glomerular filtration rate* (GFR), PGK dapat diklasifikasikan menjadi stadium 1-5, dimana biasanya pasien stadium satu atau dua tidak mengalami gejala yang berarti atau gangguan metabolik lainnya namun gejala dapat terlihat jika PGK telah memasuki stadium 3 sampai 5 seperti gejala uremik, anemia, malnutrisi dan kelainan cairan dan elektrolit.⁴

Hampir seluruh pasien dengan PGK memiliki beberapa penyakit penyerta seperti hipertensi dan diabetes melitus sehingga perlu menggunakan berbagai terapi kombinasi obat yang dapat mengakibatkan terjadinya polifarmasi. Konsekuensi dari polifarmasi adalah kepatuhan pengobatan pasien yang buruk karena jumlah obat yang banyak, peningkatan biaya perawatan, dan terjadinya potensi interaksi obat (PIO). Interaksi obat tersebut sebenarnya dapat menimbulkan efek yang menguntungkan namun dapat juga merugikan/tidak dikehendaki. Interaksi obat yang merugikan dapat mengakibatkan kegagalan terapi/efek terapi berkurang (interaksi antagonis) atau peningkatan toksisitas (interaksi sinergis/aditif).⁵⁻⁷

Berdasarkan hasil dari berbagai studi, prevalensi PIO pada pasien PGK berkisar antara 76.1% dan 89.1%.⁷ PIO dianggap sebagai masalah pengobatan yang dapat dicegah namun dalam praktik klinis dapat mengakibatkan efek samping obat (ESO) sehingga menyebabkan peningkatan risiko rawat inap dan biaya perawatan kesehatan yang lebih tinggi. Berdasarkan beberapa penelitian, perkiraan proporsi pasien yang mengalami PIO dan berpotensi mengakibatkan efek samping obat atau perubahan efek terapeutik memang bervariasi, yaitu

antara 0,63 dan 56%.⁸ Berdasarkan studi oleh Rama dkk di India tahun 2012, risiko efek samping akibat interaksi obat yang sering terjadi pada pasien PGK adalah hipotensi, hipoglikemi, hiperkalemi, dan lain-lain.⁹ Studi oleh Rodrigues dan Oliveira (2016) menyatakan bahwa PIO dan ESO sering kali merupakan hasil akhir atau konsekuensi dari polifarmasi dan dikaitkan dengan faktor-faktor seperti perbedaan jenis kelamin pasien, usia pasien, diagnosis penyakit serta komorbidnya, penggunaan jenis obat tertentu dan lain-lain.¹⁰ Jumlah dan tingkat keparahan ESO juga dikatakan meningkat seiring meningkatnya jumlah obat yang diminum.¹¹ Pasien PGK biasanya juga akan mengalami perubahan dalam parameter farmakokinetik dan farmakodinamik yang dapat mempengaruhi efek/keberhasilan pengobatan. Berbagai dampak dari perubahan tersebut adalah berkurangnya ekskresi obat oleh ginjal, berkurangnya absorpsi obat akibat adanya edema gastrointestinal, serta peningkatan volume distribusi akibat retensi cairan.¹²

Melihat tingginya prevalensi potensi interaksi obat pada pasien PGK dari studi-studi sebelumnya serta ESO yang dapat diakibatkannya, maka penulis tertarik untuk mengetahui prevalensi terjadinya PIO pada pasien PGK di RSCM dan efek samping obat yang dapat timbul akibat interaksi tersebut. Pada pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis, walaupun GFR pasien sudah dibawah $60 \text{ ml/menit/1.73m}^2$, namun sebisa mungkin para klinisi dapat mencegah progresifitasnya. Disini salah satu peran adalah dengan memperhatikan pengobatan pasien, seperti PIO dan efek samping obat. Bila PIO teridentifikasi, maka klinisi akan mendapatkan data atau gambaran mengenai ESO yang dapat timbul sehingga akan lebih berhati-hati dalam hal pemberian obat sehingga penurunan fungsi ginjal yang bersifat irreversibel tersebut tidak cepat terjadi. Evaluasi terkait penggunaan obat ini penting dilakukan dengan harapan dapat meminimalisir terjadinya interaksi obat yang dapat menimbulkan efek samping yang merugikan dalam terapi pasien. Penulis berharap hasil monitoring dan evaluasi ini dapat dimanfaatkan sehingga pengobatan PGK dapat lebih optimal.

1.2 Identifikasi dan Rumusan Masalah

Potensi interaksi obat dapat terjadi dalam persepian pasien PGK. Namun, interaksi obat yang signifikan secara klinis adalah interaksi yang dapat mengakibatkan perubahan efek terapeutik dari salah satu obat atau menimbulkan efek samping/reaksi obat yang merugikan (ESO). Hal tersebut tentu akan mempengaruhi klinis pasien dan keberhasilan pengobatan serta keamanan penggunaan obat pada pasien PGK. Sampai saat ini, penelitian mengenai PIO dan efek samping yang dicurigai akibat interaksi antar obat pada pasien PGK masih terbatas dan belum ada yang pernah dilakukan di RSCM.

1.3 Pertanyaan penelitian

1. Bagaimana pola persepan obat pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis di RSCM?
2. Berapa proporsi pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis yang mendapatkan pengobatan dengan potensi interaksi obat?
3. Berapa proporsi pasien yang mengalami efek samping obat (ESO) yang dicurigai akibat interaksi obat?
4. Apakah ada hubungan antara variabel perancu (usia, jenis kelamin, komorbid, jumlah obat) dengan efek samping obat yang dicurigai akibat interaksi obat pada pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis?

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola persepan pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis dan pengaruhnya terhadap potensi interaksi dan efek samping obat yang dicurigai akibat interaksi obat

1.4.2 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui pola persepan obat pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis di RSCM.
2. Mengetahui proporsi pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis yang mendapatkan pengobatan dengan potensi interaksi obat.
3. Mengetahui proporsi pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis yang mengalami efek samping obat (ESO) yang dicurigai akibat interaksi obat.
4. Menganalisis hubungan antara variabel perancu (usia, jenis kelamin, komorbid, jumlah obat) dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat pada pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Dalam bidang pendidikan dan penelitian

1. Memberikan data mengenai prevalensi potensi interaksi obat pada pasien PGK stadium 3-5 (pre-dialisis) di RSCM.
2. Sebagai sumber informasi mengenai penggunaan dan pola persepan obat pada pasien PGK yang diharapkan dapat menjadi pendorong para klinikus untuk lebih memperhatikan pemberian obat pada pasien PGK.

3. Penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu bahan acuan untuk dikembangkannya penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan obat pada pasien PGK, terutama mengenai interaksi obat yang dapat dicegah kejadiannya dari awal.

1.4.2 Bagi masyarakat

Meningkatkan kewaspadaan masyarakat mengenai potensi interaksi obat yang dapat terjadi pada pasien PGK.

1.4.3 Bagi peneliti

Mendapatkan pengalaman dan pengetahuan dalam penelitian penggunaan obat terutama untuk memahami kasus interaksi obat serta efek samping yang dapat timbul.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PENYAKIT GINJAL KRONIK

2.1.1 Definisi

Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) mendefinisikan penyakit ginjal kronik (PGK) sebagai gangguan pada struktur atau fungsi ginjal lebih dari 3 bulan, dengan implikasi pada kesehatan yang diklasifikasikan berdasarkan penyebab, kategori *Glomerular Filtration Rate* (GFR) atau laju filtrasi glomerulus (LFG) dan albuminuria.¹

2.1.2 Klasifikasi

PGK dapat diklasifikasikan menjadi lima stadium atau kategori berdasarkan penurunan GFR, yaitu:

Tabel 2.1 Klasifikasi PGK berdasarkan GFR

Stadium	Penjelasan	GFR (ml/min/1,73m ²)
G1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat	≥ 90
G2	Kerusakan ginjal dengan penurunan ringan	60-89
G3a	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR ringan sampai sedang	45-59
G3b	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR sedang hingga berat	30-44
4	Kerusakan ginjal dengan penurunan berat GFR	15-29
5	Gagal ginjal	<15

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no.1

Berdasarkan peningkatan albumin dalam urin, KDIGO 2012 mengklasifikasikan PGK menjadi tiga kategori. Klasifikasi tersebut dapat dilihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2 Klasifikasi PGK berdasarkan albuminuria

Kategori	ACR (Albumin creatinine ratio)	Penjelasan (albuminuria)
A1	<30 mg/g; <3 mg/mmol	Normal atau meningkat
A2	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Peningkatan sedang
A3	>300 mg/g ; >30 mg/mmol	Peningkatan berat

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no. 1

2.1.3 Epidemiologi

Pada tahun 2017, prevalensi PGK diperkirakan sebanyak 9.1% dari seluruh populasi dunia, dimana stadium 1–2 sebesar 5.0%, stadium 3 sebesar 3.9%, stadium 4 sebesar 0.16%, stadium 5 sebesar 0.07%, tahap dialisis sebesar 0.041%, dan transplantasi ginjal sebesar 0.011%. Secara global pada tahun 2017, terdapat 697.5 juta kasus PGK dan hampir sepertiga pasien dengan PGK ini berada di dua negara yaitu Cina (132.3 juta kasus) dan India (115.1 juta kasus). Negara Bangladesh, Brasil, Indonesia, Jepang, Meksiko, Nigeria, Pakistan, Rusia, AS, dan Vietnam masing-masing memiliki lebih dari 10 juta kasus. Pada tahun 2017, PGK telah mengakibatkan 1.2 juta kematian di seluruh dunia. Tingkat kematian PGK untuk semua usia secara global meningkat sebanyak 41.5% dari tahun 1990 hingga 2017. Pada tahun 1990, PGK menduduki peringkat ke-17 sebagai penyebab kematian terbanyak, namun hal tersebut mengalami kenaikan menjadi peringkat ke-12 pada tahun 2017.¹³

Pada tahun 2018, prevalensi PGK di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar adalah sebesar 0.38%. Jumlah tersebut meningkat dua kali lipat dibandingkan dengan tahun 2013 yang hanya 0.2%. Prevalensi PGK meningkat seiring bertambahnya usia dimana pada usia 15-24 tahun didapatkan prevalensi PGK sebesar 0.1%, lalu meningkat tajam pada kelompok umur 25-44 tahun (0.3%), diikuti umur 45-54 tahun (0.5%), umur 55-64 tahun (0.7%), tertinggi pada kelompok umur 65-74 tahun (0.8%) dan ≥ 75 tahun (0.7%). Prevalensi pada laki-laki (0.4%) lebih tinggi dari perempuan (0.3%).¹⁴

2.1.4 Etiologi

Secara global, penyebab PGK bervariasi, dan penyakit primer yang paling sering menyebabkan PGK dan akhirnya penyakit ginjal stadium akhir (ESRD/*End Stage Renal Disease*) adalah sebagai berikut¹⁵:

- Diabetes mellitus tipe 2 (30%-50%)
- Diabetes Melitus tipe 1 (3.9%)
- Hipertensi (27.2%)
- Glomerulonefritis primer (8.2%)
- Nefritis tubulointerstisial kronis (3.6%)
- Penyakit hereditas atau kistik (3.1%)
- Glomerulonefritis sekunder atau vasculitis (2.1%)
- Neoplasma atau *plasma cell dyscrasias* (2.1%)
- *Sickle cell nephropathy* (SCN) (<1%)

Di Indonesia sendiri, sampai dengan tahun 2000, penyebab terbanyak PGK adalah glomerulonefritis, namun beberapa tahun terakhir menjadi hipertensi berdasarkan data IRR (*Indonesian Renal Registry*). Tabel 2.3 menunjukkan etiologi dan insiden ESRD di Indonesia pada tahun 2018.¹⁶

Tabel 2.3 Diagnosis Etiologi Pasien ESRD di Indonesia (2018)

Penyebab	Insiden
Penyakit Ginjal Hipertensi Pielonefritis Kronik	36%
Nefropati Diabetik	28%
Tidak diketahui	12%
Glomerulopati Primer (GNC)	10%
Lain-lain (intoksikasi obat, penyakit ginjal bawaan, tumor ginjal)	5%
Nefropati obstruksi	3%
Pielonefritis kronik (PNC)	3%
Nefropati Lupus (SLE)	1%
Ginjal Polikistik Nefropati Obstruksi	1%
Nefropati Asam Urat	1%

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan No. 16

2.1.5 Patofisiologi

Patofisiologi penyakit ginjal kronik pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangannya proses yang terjadi sama. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul

vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktifitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sclerosis dan progresifitas tersebut. Aktivasi jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor B* (TGF-B). Beberapa hal yang juga dianggap berperan terjadinya progresifitas PGK adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia. Terdapat variabilitas inter-individual untuk terjadinya sklerosis dan fibrosis glomerulus maupun tubelointerstitial. Pada stadium paling dini PGK, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), dimana basal Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) masih normal atau dapat meningkat. Kemudian secara perlahan tapi pasti, akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 60%, pasien masih belum merasakan keluhan (asimtomatik), tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada LFG 30%, mulai terjadi keluhan pada pasien seperti nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang, dan penurunan berat badan. Pada LFG kurang dari 30%, pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan lain sebagainya. Selain itu juga mudah terkena infeksi seperti infeksi traktus urinarius, infeksi saluran nafas, maupun infeksi saluran cerna, terjadi gangguan keseimbangan air seperti hipo atau hipervolemia, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium. Pada LFG kurang dari 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius, dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis (hemodialisis, dialisis peritoneal (*continuous ambulatory peritoneal dialysis/CAPD*)) atau transplantasi ginjal. Pada keadaan ini pasien dikatakan mengalami gagal ginjal stadium akhir /ESRD.¹⁷

2.1.6 Diagnosis

Sesuai pedoman PGK dari KDIGO dan NICE, seorang pasien akan diidentifikasi

dengan PGK jika terdapat kelainan struktur atau fungsi ginjal selama minimal selama 3 bulan.^{1, 18}

Setidaknya salah satu (atau keduanya) dari dua kriteria PGK dibawah ini harus terpenuhi dalam jangka waktu ≥ 3 bulan:¹

1. GFR < 60 mL/menit per 1.73m^2
2. Penanda kerusakan ginjal (1 atau lebih)
 - Albuminuria (ACR atau rasio albumin-kreatinin ≥ 30 mg/g)
 - Kelainan pada sedimen urin
 - Gangguan elektrolit dan hal lain yang disebabkan gangguan pada tubulus
 - Kelainan yang ditemukan pada histologi
 - Gangguan struktural yang ditemukan dengan pencitraan
 - Riwayat transplantasi ginjal

Dalam praktiknya pada perawatan primer, pemeriksaan paling penting untuk mengidentifikasi PGK adalah eGFR yang didapatkan dari serum kreatinin dan ACR yang didapatkan dari sampel urin.¹⁹ NICE juga merekomendasikan kelompok populasi tertentu yang sebaiknya diperiksa untuk PGK menggunakan eGFR dan ACR¹⁸

Orang dengan salah satu faktor risiko berikut sebaiknya diperiksa untuk PGK:

- Diabetes
- Hipertensi
- Penyakit kardiovaskular (penyakit jantung iskemik, gagal jantung kronis, penyakit vaskular perifer, atau penyakit vaskular serebral)
- *Structural renal tract disease, renal calculi, atau prostatic hypertrophy*
- Penyakit multisistem dengan potensi keterlibatan ginjal, seperti systemic lupus erythematosus
- Riwayat keluarga *end-stage kidney disease* (GFR kategori G5) atau penyakit ginjal herediter
- Terdeteksi adanya hematuria secara oportunistik¹⁹

Menurut beberapa literatur, pendekatan diagnostik PGK juga dapat dinilai dari beberapa hal seperti gambaran klinis, gambaran laboratorium, gambaran radiologis, biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal. Gambaran klinis PGK meliputi¹⁷:

- a) Sesuai dengan penyakit yang mendasari seperti DM, infeksi traktus urinarius, batu traktus urinarius, hipertensi, hiperurikemi, SLE, dll

- b) Sindrom uremia yang terdiri dari lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nokturia, kelebihan volume cairan (volume overload), neuropati perifer, pruritus, *uremic frost*, pericarditis, kejang-kejang sampai koma.
- c) Gejala komplikasinya antara lain, hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, payah jantung, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit (sodium, kalium, klorida).

Gambaran laboratorium PGK meliputi¹⁷:

- a) Sesuai dengan penyakit yang mendasarinya
- b) Penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, dan penurunan GFR yang dihitung menggunakan rumus Cockcroft-Gault. Kadar kreatinin serum saja tidak bisa dipergunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal
- c) Kelainan biokimiawi darah meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hiponatremia, hiper atau hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik
- d) Kelainan urinalisis meliputi proteinuria, hematuria, leukosuria, *cast*, isostenuria.

Pemeriksaan radiologis PGK meliputi¹⁷:

- a) Foto polos abdomen, bisa tampak batu radio-opak
- b) Pielografi intravena jarang dikerjakan, karena kontras sering tidak bisa melewati filter glomerulus, disamping kekhawatiran terjadinya pengaruh toksik oleh kontras terhadap ginjal yang sudah mengalami kerusakan
- c) Pielografi antegrad atau retrograde dilakukan sesuai dengan indikasi
- d) Ultrasonografi ginjal bisa memperlihatkan ukuran ginjal yang mengecil, kortkes yang menipis, adanya hidronefrosis atau batu ginjal, kista, massa, kalsifikasi
- e) Pemeriksaan pemindaian ginjal atau renografi dikerjakan bila ada indikasi

2.1.7 Tatalaksana

Penatalaksanaan PGK meliputi¹⁷:

- Terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya
- Pencegahan dan terapi terhadap kondisi komorbid
- Pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular
- Memperlambat pemburukan (*progression*) fungsi ginjal
- Pencegahan dan terapi terhadap komplikasi

- Terapi pengganti ginjal berupa dialysis atau tranplantasi ginjal

Rencana tatalaksana (*action plan*) PGK sesuai dengan stadiumnya dapat dilihat pada tabel 2.4

Tabel 2.4 Rencana tatalaksana PGK sesuai dengan stadiumnya

Stadium	GFR (ml/min/1.73m ²)	Rencana tatalaksana
1	≥ 90	Terapi penyakit dasar, kondisi komorbid, evaluasi pemburukan (<i>progression</i>) fungsi ginjal, memperkecil risiko kardiovaskular
2	60-89	Menghambat pemburukan (<i>progression</i>) fungsi ginjal
3	30-59	Evaluasi dan terapi komplikasi
4	15-29	Persiapan untuk terapi pengganti ginjal
5	<15	Terapi pengganti ginjal

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no. 17

Terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya

Waktu yang paling tepat untuk terapi penyakit dasarnya ialah sebelum terjadinya penurunan GFR, sehingga perburukan fungsi ginjal tidak terjadi. Pada ukuran ginjal yang masih normal secara ultrasonografi, biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dapat menentukan indikasi yang tepat terhadap terapi spesifik. Sebaliknya, bila GFR sudah menurun sampai 20-30% dari normal, terapi terhadap penyakit dasar sudah tidak banyak bermanfaat.¹⁷

Pencegahan dan terapi terhadap kondisi komorbid

Penting sekali untuk mengikuti dan mencatat kecepatan penurunan GFR pada pasien PGK. Hal ini untuk mengetahui kondisi komorbid (*superimposed factors*) yang dapat memperburuk keadaan pasien. Faktor-faktor komorbid ini antara lain, hipertensi, diabetes, obat-obat nefrotoksik, gangguan keseimbangan cairan, infeksi traktus urinarius, obstruksi traktus urinarius, bahan radiokontras, atau peningkatan aktifitas penyakit dasarnya¹⁷

Tatalaksana hipertensi

Banyak pedoman menyediakan algoritma yang merinci obat mana yang harus digunakan untuk mengobati hipertensi pada orang dengan PGK. Terdapatnya albuminuria dan keparahannya harus dievaluasi pada tiap pasien PGK. Penghambatan sistem renin-angiotensin-aldosteron dengan pemberian inhibitor enzim pengkonversi angiotensin (ACE-I) atau angiotensin II receptor blocker (ARB) telah direkomendasikan untuk orang

dewasa dengan diabetes dan nilai ACR urin setidaknya 30 mg per 24 jam atau orang dewasa dengan nilai ACR urine minimal 300 mg per 24 jam. Terapi ganda dengan ACE-I dan ARB pada umumnya sebaiknya dihindari, mengingat risiko terjadinya hiperkalemia dan *acute kidney injury*. Antagonis reseptor aldosteron juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan albuminuria, hipertensi yang resisten, atau gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang.²⁰⁻²²

Tatalaksana diabetes

Manajemen diabetes yang optimal juga penting karena beberapa hal. Yang pertama, karena kontrol glikemik dapat menunda perkembangan PGK, dimana sebagian besar pedoman merekomendasikan target hemoglobin A1c = 7,0%. Yang kedua, penyesuaian dosis pada obat hipoglikemik oral mungkin diperlukan. Secara umum, obat-obatan yang sebagian besar di ekskresi oleh ginjal (misalnya, glyburide) harus dihindari, sedangkan obat yang dimetabolisme oleh hati dan / atau sebagian diekskresikan oleh ginjal (misalnya, metformin dan beberapa obat golongan DPP-4 dan SGLT-2) mungkin memerlukan pengurangan dosis atau bahkan penghentian obat terutama jika nilai eGFR turun di bawah 30 mL / menit / 1,73 m².^{21, 23, 24} Ketiga, penggunaan obat golongan yang spesifik seperti inhibitor SGLT-2 pada mereka yang mengalami peningkatan albuminuria berat harus dipertimbangkan. Studi yang berjudul *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE) menunjukkan bahwa, di antara 4401 pasien dengan diabetes tipe 2 dan stadium CKD G2-G3 / A3 (baseline eGFR 30 hingga <90 mL / min / 1,73 m² dan urin ACR > 300 hingga 5000 mg / 24 jam) yang menggunakan terapi ACE-I atau ARB, mereka yang secara acak diberikan canagliflozin memiliki risiko 30% lebih rendah (43.2 vs 61.2 kejadian per 1000 *patient-years*) untuk terjadinya outcome ginjal komposit primer (penggunaan nilai kreatinin serum, ESKD, atau kematian akibat ginjal atau kardiovaskular) dibandingkan dengan mereka yang diberikan dengan plasebo.²⁵ Studi-studi sebelumnya juga menyatakan adanya manfaat kardiovaskular dengan golongan obat ini, sehingga dapat memberikan efek pada pasien PGK yang memiliki kadar albuminuria yang rendah.^{26, 27}

Nefrotoksin

Semua pasien dengan PGK harus dikonseling untuk menghindari nefrotoksin. Pemberian NSAID rutin pada pasien PGK tidak dianjurkan, terutama di antara individu yang menggunakan terapi ACE-I atau ARB.^{21, 23} Penggunaan obat herbal tidak diatur oleh

FDA, dan beberapa (seperti yang mengandung asam aristolochic atau antrakuinon) telah dilaporkan menyebabkan segudang kelainan ginjal, termasuk nekrosis tubular akut, nefritis interstitial akut atau kronis, nefrolitiasis, rhabdomyolysis, hipokalemia, dan sindrom Fanconi.²⁸ Fosfat (baik oral dan enema) sudah banyak tersedia di pasaran dan dapat menyebabkan nefropati fosfat akut. Obat golongan PPI (*proton-pump inhibitor*) telah banyak digunakan dan dikaitkan dengan nefritis interstitial akut dalam beberapa laporan kasus dan studi PGK yang berbasis populasi. Pada tahun 2016, Lazarus dkk melakukan suatu studi mengenai penggunaan PPI dan risiko PGK. Didapatkan hasil bahwa insiden PGK pada mereka yang menggunakan PPI lebih tinggi dari pada mereka yang tidak menggunakan PPI (14.2 vs 10.7 per 1000 kejadian).²⁹

Pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular

Pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular merupakan hal yang penting, karena 40-45% kematian pada PGK disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Hal-hal yang termasuk dalam pencegahan dan terapi penyakit kardiovaskular adalah, pengendalian diabetes, pengendalian hipertensi, pengendalian dislipidemia, pengendalian anemia, pengendalian hiperfosfatemia dan terapi terhadap kelebihan cairan dan gangguan keseimbangan elektrolit. Semua ini terkait dengan pencegahan dan terapi terhadap komplikasi PGK.¹⁷

Dianjurkan agar pasien PGK yang berusia 50 tahun atau lebih diberikan obat golongan statin dosis rendah-sedang terlepas dari berapapun kadar LDL kolesterolnya.²⁰ Penghentian merokok juga dianjurkan. Baik pedoman JNC 8 (Eighth Joint National Committee) dan KDIGO telah merekomendasikan tekanan darah sistolik dan diastolik masing-masing kurang dari 140 mmHg dan kurang dari 90 mmHg, untuk orang dewasa dengan PGK yang berdasarkan dari pendapat ahli.^{23, 30} Pedoman KDIGO selanjutnya merekomendasikan bahwa orang dewasa dengan ACR urin minimal 30 mg per 24 jam (atau setara) sebaiknya memiliki tekanan darah sistolik dan diastolik yang dipertahankan di bawah 130/80 mm Hg.²³

Menghambat perburukan fungsi ginjal

Faktor utama penyebab perburukan fungsi ginjal adalah terjadinya hiperfiltrasi glomerulus. Dua cara penting untuk mengurangi hiperfiltrasi glomerulus ini adalah pembatasan asupan protein dan terapi farmakologis untuk mengurangi hipertensi intraglomerulus. Pembatasan asupan protein mulai dilakukan pada GFR \leq 60 ml/menit,

sedangkan di atas nilai tersebut, pembatasan asupan protein tidak selalu dianjurkan. Protein diberikan 0.6-0.8gr/kgBB/hari, yang 0.35-0.50 gr diantaranya merupakan protein nilai biologi tinggi. Jumlah kalori yang diberikan sebesar 30-35 kkal/kgBB/hari. Dibutuhkan pemantauan yang teratur terhadap status nutrisi pasien. Bila terjadi malnutrisi, jumlah asupan kalori dan protein dapat ditingkatkan. Berbeda dengan lemak dan karbohidrat, kelebihan protein tidak disimpan dalam tubuh tapi dipecah menjadi urea dan substansi nitrogen lain yang terutama diekskresikan melalui ginjal. Selain itu makanan tinggi protein yang mengandung ion hydrogen, fosfat, sulfat dan ion anorganik lain juga diekskresikan melalui ginjal. Oleh karena itu, pemberian diet tinggi protein pada pasien PGK akan mengakibatkan penimbunan substansi nitrogen dan ion anorganik lain, dan mengakibatkan gangguan klinis dan metabolic yang disebut uremia. Dengan demikian, pembatasan asupan protein akan mengakibatkan berkurangnya sindrom uremik. Masalah penting lain adalah, asupan protein berlebih (*protein overload*) akan mengakibatkan perubahan hemodinamik ginjal berupa peningkatan aliran darah dan tekanan intraglomerulus (*intraglomerulus hyperfiltration*), yang akan meningkatkan progresifitas pemburukan fungsi ginjal. Pembatasan asupan protein juga berkaitan dengan pembatasan asupan fosfat, karena protein dan fosfat selalu berasal dari sumber yang sama. Pembatasan fosfat perlu untuk mencegah terjadinya hiperfosfatemia.¹⁷

Tabel 2.5 Pembatasan asupan protein dan fosfat pada PGK

GFR ml/menit	Asupan protein (gr/kg/hari)	Fosfat (gr/kg/hari)
>60	Tidak dianjurkan	Tidak dibatasi
25-60	0.6-0.8 gr/kg/hari, termasuk ≥ 0.35 gr/kg/hari nilai biologi tinggi	≤ 10 gr
5-25	0.6-0.8 gr/kg/hari, termasuk ≥ 0.35 gr/kg/hari nilai biologi tinggi atau tambahan 0.3 gr asam amino esensial atau asam keton	≤ 10 gr
<60 (sindrom nefrotik)	0.8 gr/kg/hari (+1 gr protein/gr ptoteinuria atau tambahan 0.3 gr/kg tambahan asam amino esensial atau asam keton)	≤ 9 gr

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no. 17

Pencegahan dan terapi terhadap komplikasi

Setelah diagnosa PGK telah tegak, pedoman KDIGO merekomendasikan memantau eGFR dan albuminuria setidaknya setahun sekali. Untuk pasien berisiko tinggi, pemantauan ini harus dipantau setidaknya dua kali per tahun dan pasien dengan risiko

sangat tinggi harus dipantau minimal 3 kali per tahun.²³ Pasien dengan PGK sedang hingga berat memiliki peningkatan risiko terjadinya kelainan elektrolit, gangguan mineral dan tulang, serta anemia.³¹ Skrining dan frekuensi pemeriksaan laboratorium disesuaikan dengan stadium PGK, termasuk pemeriksaan lengkap darah, metabolisme dasar, serum albumin serum, fosfat, hormon paratiroid, 25-hidroksivitamin D, dan lemak darah.²³

Beberapa komplikasi yang dapat ditemukan adalah sebagai berikut.

Anemia dan peran eritropoietin pada PGK

Anemia adalah salah satu komplikasi PGK yang paling sering terjadi. Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 19 studi kohort pasien PGK dari seluruh dunia, 41% dari 209.311 pasien memiliki kadar hemoglobin yang rendah (didefinisikan sebagai <13 g / dL pada pria dan <12 g / dL pada wanita).³¹ Anemia pada PGK terutama disebabkan oleh defisiensi eritropoietin. Hal-hal lain yang ikut berperan dalam terjadinya anemia adalah, defisiensi besi, kehilangan darah (perdarahan saluran cerna, hematuria), masa hidup eritrosit yang pendek akibat terjadinya hemolisis, defisiensi asam folat, penekanan sumsum tulang oleh substansi uremik, proses inflamasi akut maupun kronik. Penatalaksanaan terutama ditujukan pada penyebab utamanya, disamping penyebab lainnya bila ditemukan. Pemberian eritropoietin (EPO) merupakan hal yang dianjurkan. Dalam pemberian EPO ini, status besi harus selalu mendapat perhatian karena EPO memerlukan besi dalam mekanisme kerjanya. Pemberian transfusi pada PGK harus dilakukan secara hati-hati, berdasarkan indikasi yang tepat dan pemantauan yang cermat. Transfusi darah yang dilakukan secara tidak cermat dapat mengakibatkan kelebihan cairan tubuh, hiperkalemia dan pemburukan fungsi ginjal.¹⁷

Kelainan elektrolit, mineral dan tulang pada PGK

Kelainan elektrolit dapat terjadi pada pasien PGK sebanyak 3-11%.³¹ Strategi perawatan awal biasanya melibatkan pembatasan diet dan pemberian suplemen seperti merekomendasikan diet rendah kalium untuk pasien dengan hiperkalemia dan diet rendah fosfor untuk pasien dengan hiperfosfatemia. Untuk pasien dengan kadar bikarbonat serum yang terus di bawah 22 mmol / L, suplementasi bikarbonat oral harus dipertimbangkan, karena penelitian menunjukkan bahwa keadaan asidosis metabolik yang kronis dikaitkan dengan perkembangan PGK yang lebih cepat.^{21, 23} Gangguan mineral dan tulang juga sering terjadi. Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 42.985 pasien PGK, sebanyak 58% memiliki kadar hormon paratiroid lebih > 65 pg / mL.³¹ Meskipun kadar hormon

paratiroid yang optimal untuk PGK masih belum jelas, sebagian besar ahli nefrologi setuju bahwa keadaan hiperfosfatemia, hiperkalsemia, dan defisiensi vitamin D secara bersamaan harus ditangani, seperti dengan diet rendah fosfat, pengikat fosfat, asupan kalsium yang memadai, dan suplemen vitamin D¹

Terapi pengganti ginjal (*Renal Replacement Therapy*)

Terapi pengganti ginjal dilakukan pada PGK stadium 5, yaitu pada GFR kurang dari 15 ml/menit. Terapi pengganti tersebut dapat berupa hemodialisis, peritoneal dialisis atau transplantasi ginjal.¹⁷

2.2 INTERAKSI OBAT

2.2.1 Definisi

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai serangkaian perubahan yang terjadi dari efek terapeutik suatu obat akibat pemberian bersama satu obat lainnya atau lebih.⁵ Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit.⁶

2.2.2 Mekanisme

Terdapat beberapa mekanisme dimana obat dapat berinteraksi, namun sebagian besar dapat dikategorikan sebagai interaksi farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi), interaksi farmakodinamik (aditif, sinergis, atau antagonis), atau interaksi kombinasi.³²

2.2.2.1 Interaksi farmakokinetik

A. Absorpsi

- Interaksi langsung: Interaksi secara fisik/ kimiawi antar obat dalam lumen saluran cerna sebelum absorpsi dapat mengganggu proses absorpsi. Interaksi ini dapat dihindarkan/sangat dikurangi jika obat yang berinteraksi diberikan dengan jarak waktu minimal 2 jam.⁶
- Perubahan pH saluran cerna: Cairan saluran cerna yang alkalis, misalnya akibat antasid, H₂ bloker atau penghambat pompa proton, akan meningkatkan kelarutan obat bersifat asam yang sukar larut dalam suasana asam, misalnya

aspirin. Dalam suasana alkalis, aspirin lebih banyak terionisasi sehingga absorpsi per satuan luas area absorpsi lebih lambat, tetapi karena sangat luasnya area absorpsi di usus halus maka kecepatan absorpsi secara keseluruhan masih lebih tinggi. Dengan demikian, dipercepatnya disolusi aspirin oleh basa akan mempercepat absorpsinya. Akan tetapi, suasana alkalis di saluran cerna akan mengurangi kelarutan beberapa obat bersifat basa (misalnya ketokonazol) dalam cairan saluran cerna, dengan akibat mengurangi absorpsinya.⁶

- Perubahan waktu pengosongan lambung dan waktu transit dalam usus: Usus halus adalah tempat absorpsi utama untuk semua obat, termasuk obat bersifat asam. Di sini absorpsi terjadi jauh lebih cepat daripada di lambung. Oleh karena itu, makin cepat obat sampai di usus halus, makin cepat pula absorpsinya. Dengan demikian, obat yang memperpendek waktu pengosongan lambung, misalnya metoklopramid, akan mempercepat absorpsi obat lain yang diberikan pada waktu yang sama. Sebaliknya, obat yang memperpanjang waktu pengosongan lambung, misalnya antikolinergik, antidepresi trisiklik, beberapa antihistamin, antasid garam Al dan analgesik narkotik, akan memperlambat absorpsi obat lain.⁶
- Kompetisi untuk transporter membran di saluran cerna: . Obat yang merupakan analog dari zat makanan, misalnya levodopa, metildopa dan 6-merkaptopurin, diabsorpsi melalui mekanisme transporter membran yang sama dengan transporter untuk zat makanan tersebut. Oleh karena itu, absorpsi obat tersebut dapat dihambat secara kompetitif oleh zat makanan yang bersangkutan. Misalnya, absorpsi levodopa dihambat oleh fenilalanin yang berasal dari diet tinggi protein (2 g/kg/hari). Sebaliknya, diet rendah protein (0,5 g/kg/hari) akan meningkatkan absorpsi levodopa.⁶

B. Distribusi

Interaksi dalam ikatan protein plasma: Banyak obat terikat pada protein plasma, obat yang bersifat asam terutama pada albumin, sedangkan obat yang bersifat basa pada asam α_1 -glikoprotein. Oleh karena jumlah protein plasma terbatas, maka terjadi kompetisi antara obat-obat yang bersifat asam maupun antara obat-obat yang bersifat basa untuk berikatan dengan protein yang sama. Tergantung dari kadar obat dan afinitasnya terhadap protein plasma, maka suatu obat dapat digeser dari ikatannya

dengan protein plasma oleh obat lain, dan peningkatan kadar obat bebas menimbulkan peningkatan efek farmakologiknya. Akan tetapi keadaan ini hanya berlangsung sementara karena peningkatan kadar obat bebas juga meningkatkan eliminasinya sehingga akhirnya tercapai keadaan mantap yang baru di mana kadar obat total menurun tetapi kadar obat bebas kembali seperti sebelumnya (mekanisme kompensasi). Interaksi ini lebih nyata pada pasien dengan hipoalbuminemia, gagal ginjal atau penyakit hati yang berat akibat berkurangnya jumlah albumin plasma, ikatan obat bersifat asam dengan albumin, serta menurunnya eliminasi obat. Contoh interaksi ini dapat dilihat pada tabel dibawah dimana obat B menggeser obat A dari ikatannya dengan protein plasma sehingga efek/toksisitas obat A akan meningkat.⁶

Tabel 2.6 Contoh Interaksi farmakokinetik (distribusi)

Obat A	Obat B	Efek
Warfarin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat, klofibrat, fenitoin, sulfinpirazon, asam mefenamat	Perdarahan
Tolbutamid, klorpropamid	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat	Hipoglikemia
Metotreksat	Salisilat, sulfonamid	Pansitopenia
Fenitoin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat, valproat	Toksisitas fenitoin ↑
Kinin	Pirimetamin	Sinkonisme, depresi sumsum tulang
Bilirubin	Salisilat, sulfonamid	Kernikterus pada neonatus

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no.6

C. Metabolisme

- Hambatan metabolisme terutama menyangkut obat-obat yang merupakan substrat enzim metabolisme sitokrom P450 (CYP) dalam mikrosom hati. Terdapat 6 isoenzim CYP yang penting untuk metabolisme obat. Tiap isoenzim tersebut mempunyai substrat dan penghambatnya masing-masing. Pemberian bersama salah satu substrat dengan salah satu penghambat dari enzim yang sama akan meningkatkan kadar plasma substrat sehingga meningkatkan efek atau toksisitasnya. Oleh karena CYP 3A4/5 memetabolisme sekitar 50% obat untuk manusia, maka penghambat isoenzim ini menjadi penting karena akan berinteraksi dengan banyak obat, terutama penghambat yang poten, yakni ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, dan klaritromisin.⁶

- Induksi metabolisme/transporter: Banyak obat yang larut dalam lemak dapat menginduksi sintesis enzim metabolisme di hati dan mukosa saluran cerna, misalnya fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, etanol, DDT, lindan, dan lain-lain. Tergantung dosis dan obatnya, induksi terjadi setelah 1-4 minggu. Waktu yang sama diperlukan untuk hilangnya efek induksi setelah obat penginduksi dihentikan. Zat penginduksi seperti DDT dan lindan bertahan lebih lama karena zat ini disimpan dalam lemak tubuh dan mempunyai waktu paruh biologik yang sangat panjang. Merokok dan makanan panggang arang menghasilkan hidrokarbon polisiklik yang juga merupakan zat penginduksi enzim metabolisme (CYP1A2). Tergantung dari jenis enzim yang diinduksinya, suatu zat penginduksi dapat mempercepat metabolisme beberapa obat tetapi tidak mempengaruhi metabolisme obat-obat yang lain. Akan tetapi, ada beberapa zat penginduksi yang dapat menginduksi hampir semua isoenzim CYP, misalnya rifampisin, fenobarbital, fenitoin dan karbamazepin. Jika metabolit hanya sedikit atau tidak mempunyai efek farmakologik, maka zat penginduksi mengurangi efek obat, sehingga dosis obat perlu ditingkatkan (terjadi toleransi farmakokinetik). Sebaliknya, jika metabolit lebih aktif atau merupakan zat yang toksik, maka zat penginduksi meningkatkan efek atau toksisitas obat.⁶

D. Ekskresi

- Gangguan ekskresi ginjal akibat kerusakan ginjal oleh obat: Obat-obat yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal adalah aminoglikosida, siklosporin, dan amfoterisin B. Jika obat-obat ini diberikan bersama obat-obat lain yang eliminasinya terutama melalui ginjal maka akan terjadi akumulasi obat-obat lain tersebut sehingga menimbulkan efek toksik.⁶
- Kompetisi untuk sekresi aktif di tubulus ginjal: Hambatan sekresi aktif di tubulus ginjal terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transpor aktif yang sama, yakni P-glikoprotein untuk kation organik dan zat netral, dan *Multidrug Resistance Protein* (MRP) untuk anion organik dan konjugat.⁶
- Perubahan pH urin: Perubahan ini akan menghasilkan perubahan klirens ginjal (melalui perubahan jumlah reabsorpsi pasif di tubuli ginjal) yang berarti

secara klinik hanya jika: (1) fraksi obat yang diekskresi utuh oleh ginjal cukup besar (lebih dari 30%), dan (2) obat berupa basa lemah dengan pKa 6,0-12,0 atau asam lemah dengan pKa 3,0-7,5.⁶

- Perubahan kesetimbangan natrium tubuh total: Diuretik (tiazid dan diuretik kuat) menyebabkan kehilangan natrium, maka akan terjadi reabsorpsi natrium di tubulus proksimal ginjal sebagai mekanisme kompensasi. Jika diberi litium, maka litium juga akan direabsorpsi seperti natrium, dengan akibat terjadi keracunan litium. Demikian juga AINS yang menyebabkan retensi natrium, juga akan meretensi litium, jika diberikan bersama.⁶

Tabel 2.7 Contoh interaksi farmakokinetik (ekskresi)

a. Gangguan ekskresi ginjal akibat kerusakan ginjal oleh obat		
Obat A	Obat B	Efek
Obat A merusak ginjal → akumulasi obat B yang dieliminasi terutama melalui ginjal → efek toksik obat B		
* Aminoglikosida, siklosporin	Digoksin	↑ kadar digoksin → efek toksik
* Amfoterisin B	Flusitosin	↑ kadar flusitosin → depresi sumsum tulang
* Aminoglikosida	AINS, amfoterisin B	Sinergisme dalam menimbulkan kerusakan ginjal
b. Kompetisi untuk sekresi aktif di tubulus ginjal		
Substrat	+	Penghambat → Efek
(1) MRP		
* Penisilin, sefalosporin		Probenesid ↓ klirens penisilin → kerja penisilin menjadi panjang
* Metotreksat		Probenesid, salisilat, fenilbutazon ↑ kadar metotreksat → toksisitas hebat (juga akibat kerusakan ginjal oleh AINS)
* Probenesid, sulfinpirazon		Salisilat ↓ kerja urikosurik dari substrat
(2) P-glikoprotein		
* Prokainamid		Simetidin, ranitidin (Tidak: famotidin) ↓ klirens prokainamid
* Digoksin		Kuinidin, amiodaron, verapamil ↓ sekresi digoksin di tubulus ginjal (dan ↑ absorpsi di usus halus)
c. Perubahan pH urin		
Obat A	Obat B	Efek
* Obat bersifat basa: amfetamin, efedrin, pseudoefedrin, fenfluramin, kuinidin	Amonium klorida (untuk pengobatan pada keracunan obat A)	Obat B mengasamkan urin → ↑ ionisasi obat A → ↑ ekskresi obat A
	Natrium bikarbonat, asetazolamid	Obat B membasakan urin → ↓ ionisasi obat A → ↓ ekskresi obat A
* Obat bersifat asam: salisilat, fenobarbital	Natrium bikarbonat (untuk pengobatan pada keracunan obat A)	Obat B membasakan urin → ↑ ionisasi obat A → ↑ ekskresi obat A

Dikutip sesuai asli dari kepustakaan no.6

II.2.2.2 Interaksi farmakodinamik

Saat obat-obatan dengan efek farmakologi yang serupa diberikan bersamaan, biasanya akan terlihat respons yang bersifat aditif atau sinergis. Kedua obat tersebut dapat menempati reseptor yang sama ataupun yang tidak. Secara teori, obat yang menempati reseptor atau proses yang sama biasanya akan memberikan efek aditif, contohnya benzodiazepine ditambah barbiturate. Obat yang menempati reseptor atau proses yang berbeda dapat memberikan efek sinergistik seperti nitrat ditambah sildenafil atau sulfonamide ditambah trimethoprim. Kebalikannya, obat dengan efek farmakologi yang berlawanan dapat menurunkan respons terhadap salah satu atau kedua obat. Interaksi obat secara farmakodinamik sering terjadi dalam praktik klinis, namun efek samping dapat diminimalisir jika klinisi sudah mengerti aspek farmakologi obat yang diberikan. Dengan cara ini, berbagai interaksi dapat diantisipasi dan dapat diambil tindakan yang sesuai.³²

- a) Interaksi pada reseptor: Interaksi pada sistem reseptor yang sama biasanya merupakan antagonisme antara agonis dan antagonis/bloker dari reseptor yang bersangkutan.⁶

Tabel 2.8 Contoh interaksi pada reseptor

Reseptor	Agonis	Antagonis
Dopaminergik	Dopamin, bromokriptin	Fenotiazin, haloperidol, risperidon
Serotoninerjik	Serotonin, LSD	Metisergid, siproheptadin, pizotifen
Histamin H ₁	Histamin	Klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, siproheptadin, antidepresi trisiklik
Histamin H ₂	Histamin	Simetidin, ranitidin, famotidin

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no.⁶

- b) Interaksi fisiologik: Interaksi pada sistem fisiologik yang sama dapat menghasilkan peningkatan atau penurunan respons (potensiasi atau antagonisme).⁶

Tabel 2.9 Contoh interaksi fisiologik

• Kombinasi obat-obat antihipertensi	→ adiktif / sinergistik
• Adrenalin untuk syok anafilaktik	
• Antihipertensi + AINS (retensi air dan garam)	→ ↓ efek antihipertensi
• Penghambat neuromuskular + aminoglikosida	→ ↑ paralisis otot
• Trombolitik + antikoagulan + antiplatelet	→ perdarahan
• Antidiabetes + tiazid, kortikosteroid	→ ↓ efek antidiabetik
• Benzodiazepin + etanol	→ ↑ depresi SSP
• β-bloker + verapamil	→ gagal jantung, blok AV, bradikardia berat
• Aminoglikosida + furosemid	→ ↑ risiko ototoksisitas dan nefrotoksisitas

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no.⁶

- c) Perubahan dalam kesetimbangan cairan dan elektrolit: Perubahan ini dapat mengubah efek obat, terutama yang bekerja pada jantung, transmisi neuromuskular dan ginjal.

Tabel 2.10 Contoh perubahan kesetimbangan cairan dan elektrolit

Obat A	Obat B	Efek
Digitalis	Diuretik, amfoterisin B	Hipokalemia oleh obat B → toksisitas obat A ↑
Penghambat neuromuskular kompetitif (d-tubokurarin, pankuronium, dan lain-lain)	Diuretik, amfoterisin B	Hipokalemia oleh obat B → hiperpolarisasi <i>motor endplate</i> → efek obat A ↑
Diuretik hemat K (amilorid, triamteren, spironolakton)	Penghambat ACE	Hiperkalemia
Antihipertensi	AINS	Retensi air dan garam oleh obat B → efek obat A ↓

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no.⁶

2.2.3 Kategori derajat keparahan interaksi

Potensi keparahan interaksi merupakan hal yang penting dalam menilai risiko versus manfaat pengobatan dan alternatif terapeutik. Dengan penyesuaian dosis yang tepat atau modifikasi dari jadwal pemberian, efek negatif dari beberapa interaksi dapat dihindari.⁹ Tiga derajat keparahan interaksi obat didefinisikan sebagai:

- Minor: Efeknya biasanya ringan; konsekuensinya mungkin menyusahkan atau tidak terlalu diperhatikan tetapi seharusnya tidak secara signifikan mempengaruhi hasil terapi.⁹

Contoh: Interaksi furosemide dengan asam folat. Furosemid dapat menurunkan kadar asam folat dengan meningkatkan klirens ginjal.³³

- Sedang: Efeknya dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien dan perawatan tambahan, rawat inap atau perpanjangan masa rawat inap mungkin diperlukan.⁹

Contoh: Interaksi bisoprolol dengan furosemide. Diuretik dan *beta bloker* dapat meningkatkan resiko hiperglikemia dan hipertrigliseridemia pada beberapa pasien, khususnya pasien dengan diabetes. Oleh karena itu selama penggunaan bersama kedua obat ini perlu monitor kadar glukosa darah dan trigliserida.³⁴

- Mayor: Efeknya berpotensi mengancam jiwa atau mampu menyebabkan kerusakan permanen⁹

Contoh: Interaksi omeprazol dengan clopidogrel. Omeprazol dapat menurunkan efek clopidogrel dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP2C19. Efikasi clopidogrel dapat menurun akibat obat-obatan yang menghambat CYP2C19.³⁴

2.2.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi interaksi obat

Efek dan tingkat keparahan interaksi obat dapat bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lain. Berbagai faktor dapat mempengaruhi kerentanan pasien terhadap interaksi obat, antara lain, 1) pasien lanjut usia; 2) pasien yang minum lebih dari satu macam obat; 3) pasien yang mempunyai gangguan fungsi ginjal dan hati; 4) pasien dengan penyakit akut; 5) pasien dengan penyakit yang tidak stabil; 6) pasien yang memiliki karakteristik metabolisme tertentu; dan 7) pasien yang dirawat oleh lebih dari satu dokter. Reaksi yang merugikan karena interaksi obat yang terjadi pada pasien lanjut usia adalah tiga sampai tujuh kali lebih banyak daripada mereka yang berusia pertengahan dan dewasa muda. Pasien lanjut usia menggunakan banyak obat umumnya karena penyakit kronis dan mudah terserang banyak penyakit lain sehingga mereka mudah mengalami reaksi karena interaksi obat yang merugikan. Reaksi yang merugikan dan interaksi obat yang terjadi pada pasien lanjut usia lebih tinggi karena beberapa sebab, antara lain³⁵:

1. Pasien lanjut usia menggunakan banyak obat karena penyakit kronik dan banyaknya penyakit mereka.

2. Banyak dari pasien lanjut usia melakukan pengobatan diri sendiri dengan obat bebas,
memakai obat yang diresepkan untuk masalah kesehatan yang lain, menggunakan obat yang diberikan oleh beberapa dokter, menggunakan obat yang diresepkan untuk orang lain, dan tentunya proses penuaan fisiologis yang terus berjalan.
3. Perubahan-perubahan fisiologis yang berkaitan dengan proses penuaan seperti pada gastrointestinal, jantung dan sirkulasi, hati dan ginjal, dan perubahan ini mempengaruhi respon farmakologik terhadap terapi obat.

2.3 EFEK SAMPING OBAT

2.3.1 Definisi

Definisi efek samping obat (ESO) atau *adverse drug reaction* (ADR) menurut WHO adalah tiap respon terhadap obat yang merugikan atau tidak diharapkan, yang terjadi pada dosis yang digunakan pada manusia untuk tujuan profilaksis, diagnosis atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.³⁶

2.3.2 Klasifikasi³⁶

a) Tipe A: Terkait dengan Dosis (*Augmented*)

Tipe ini merupakan perpanjangan dari efek farmakologi yang umumnya terjadi sekitar 80% dari seluruh efek samping obat. Efeknya berkaitan dengan besar dosis dan mekanisme kerja obat. Efek obat dapat diprediksi dan memiliki tingkat mortalitas rendah. Penanganan untuk tipe ini antara lain menurunkan dosis obat atau menghentikan terapi dengan obat tersebut. Contoh:

- Farmakodinamik (bronkospasme dari pemberian beta-bloker)
- Toksik (Tuli akibat overdosis pemberian aminoglikosida)

b) Tipe B: Tidak terkait dosis (*Bizarre*)

Tipe ini tidak terjadi secara umum, tidak terkait dosis dan tidak terkait mekanisme kerja obat. Efek samping tipe B ini tidak dapat diprediksi sehingga tingkat mortalitasnya tinggi. Manajemen yang bisa dilakukan hanya dengan menghentikan penggunaan obat dan menghindarinya di waktu mendatang.

Contoh:

- Reaksi imunologi: syok anafilaktik pada penggunaan penisilin

- Reaksi idiosinkratik (malignant hyperthermia) oleh anastesi umum
 - Apnoe akibat suksinil kolin
- c) Tipe C: Terkait dengan Dosis & Terkait dengan Waktu (*Chronic*)
Efek samping obat tipe C ini terkait dengan besar dosis, lama pemberian obat (kumulatif) dan tidak umum terjadi. Efek ini disebabkan oleh penggunaan obat jangka panjang. Penanganan yang dapat dilakukan adalah menurunkan dosis atau menghentikan pemakaian obat yang dapat disertai efek *withdrawal*. Contoh efek obat tipe C antara lain:
- Supresi aksis *hypothalamus pituitary adrenal* dan osteoporosis oleh kortikosteroid; – Osteonekrosis pada pemakaian bisfosfonat; dan
 - Fibrosis hepatic akibat metotreksat.
- d) Tipe D: Terkait dengan waktu (*Delayed*): Efek samping obat tipe D lebih dikaitkan dengan waktu pemakaian obat dan tidak umum terjadi (*uncommon*). Efeknya terjadi atau terlihat jelas setelah penggunaan obat beberapa waktu. Efek samping obat tipe D ini sering kali tidak terselesaikan sampai tuntas. Contoh:
- Carcinogenesis Tardive dyskinesia Teratogenesis Leucopenia with lomustine*; dan
 - Karsinogenesis: kanker endometrium yang dapat disebabkan oleh estrogen.
- e) Tipe E: Berhenti menggunakan obat (End of Use)
Jenis efek samping ini tidak umum terjadi (*uncommon*). Efeknya langsung terjadi setelah pasien berhenti menggunakan obat (*withdrawal*). Penanganan yang dapat dilakukan adalah mengurangi dosis obat secara berangsur-angsur sampai mampu berhenti total (*tapering-off*). Contoh:
- Sindrom *withdrawal* opioid
 - Penghentian Kortikosteroid mendadak dapat menyebabkan insu siensi adrenal akut.
- f) Tipe F: Kegagalan Terapi yang Tidak diduga (Failure)
Efek ini umum terjadi disebabkan oleh kegagalan terapi. Biasanya dikaitkan dengan dosis dan sering kali akibat dari interaksi obat. Penanganan yang dilakukan untuk efek tipe F ini adalah peningkatan dosis atau menghindari efek pemakaian bersama. Contoh:
- Dosis lazim kontrasepsi oral jadi tidak memadai ketika digunakan dengan obat

- penginduksi inducer enzim spesifik; dan
- Resistensi terhadap agen antimikroba

2.3.3 Penilaian kausalitas

2.3.3.1 Metode yang digunakan untuk menentukan hubungan sebab akibat:

- a. Penilaian klinis: Penilaian klinis dilakukan oleh tenaga medis yang berpengalaman (biasanya dokter) dalam pengambilan keputusan.
- b. Algoritma: Menggunakan metode penilaian kausalitas yang terpercaya seperti metode WHO-UMC atau algoritma Naranjo.
- c. Metode lainnya seperti Probabilistik, analisis Bayesian: Beberapa metoda statistik lainnya jarang digunakan karena membutuhkan lebih banyak data atau data yang “introspektif”- sehingga kurang praktis.³⁶

2.3.3.2 Metode algoritma untuk penilaian kausalitas

- a. WHO-UMC

Sistem WHO-UMC dikembangkan oleh WHO dengan *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) dalam *WHO Programme for International Drug safety Monitoring* (PIDM) dan digunakan oleh banyak pusat farmakovigilans di negara-negara anggotanya. Metoda ini disusun sebagai panduan praktis untuk penilaian kausalitas laporan ESO. Metoda ini pada dasarnya merupakan penilaian gabungan dengan mempertimbangkan aspek farmakologi klinis dari riwayat kasus dan kualitas dokumentasi serta pengamatan. Karena farmakovigilans terutama berkaitan dengan deteksi kejadian tidak diinginkan (KTD) yang tidak diketahui dan tidak terduga, kriteria lain seperti pengetahuan sebelumnya dan peluang statistik memainkan peran yang kurang menonjol dalam sistem. Definisi operasional tentang tingkatan hubungan kausal sangat penting untuk meminimalisasi perbedaan penilaian individu. Terdapat algoritma lain yang sangat kompleks atau terlalu spesifik untuk penggunaan secara umum. Metode ini memberikan panduan dengan definisi yang secara umum mudah dipahami untuk memilih satu kategori tingkatan hubungan kausal dari yang lain.³⁶

Tabel 2.11 Kategori Kausalitas WHO-UMC

Jenis hubungan kausal	Kriteria penilaian
Sangat pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>certain</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal memiliki hubungan waktu dengan penggunaan obat - Tidak bisa dijelaskan oleh penyakit atau obat lain - Respons terhadap penghentian penggunaan obat (<i>withdrawal</i>) yang masuk akal (secara farmakologis, patologis) - Kejadian atau fenomena farmakologis yang pasti (yaitu gangguan medis objektif dan spesifik atau fenomena farmakologis yang diakui) - <i>Re-challenge</i> positif
Dapat terjadi (<i>probable</i>) kemungkinan besar berhubungan dengan penggunaan obat (<i>likely</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal memiliki hubungan waktu dengan penggunaan obat - Kemungkinan tidak disebabkan oleh penyakit atau obat lain - Respons terhadap penghentian penggunaan obat (<i>withdrawal</i>) yang masuk akal secara klinis - <i>Re-challenge</i> tidak diperlukan
Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal memiliki hubungan waktu dengan penggunaan obat - Masih mungkin disebabkan penyakit atau obat lain - Informasi tentang penghentian penggunaan obat (<i>withdrawal</i>) mungkin kurang atau tidak jelas
Kemungkinan besar tidak berhubungan dengan penggunaan obat (<i>unlikely</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Suatu KTD atau hasil laboratorium yang abnormal mustahil memiliki hubungan waktu dengan penggunaan obat (tetapi bukan tidak mungkin) - Penyakit atau obat lain mungkin menyebabkan KTD ini
Bersyarat/Tidak Terklasifikasi (<i>Conditional/Unclassified</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Kelainan uji laboratorium - Diperlukan lebih banyak data untuk penilaian yang tepat, atau - Data dan pemeriksaan lanjutan diperlukan
Tidak dapat dinilai/Tidak dapat diklasifikasikan (<i>Un-assessable/Unclassifiable</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Laporan mengenai KTD namun tidak dapat dinilai karena informasi tidak mencukupi atau bertentangan - Data tidak dapat ditambah atau diverifikasi

Dikutip sesuai asli dari kepustakaan no. 36

b. Algoritma Naranjo

Algoritma Naranjo dikembangkan pada tahun 1991 oleh Naranjo et al., dari Universitas Toronto dan sering disebut sebagai Skala Naranjo. Skala ini dikembangkan untuk

membantu standarisasi penilaian kausalitas untuk semua ESO. Skala ini juga dirancang untuk digunakan dalam uji coba terkontrol dan studi registrasi obat baru, bukan dalam praktik klinis rutin. Meskipun demikian, hal ini sederhana untuk diterapkan dan digunakan secara luas. Kuisisioner yang dirancang oleh Naranjo et al., untuk menentukan kemungkinan apakah ESO benar-benar disebabkan oleh obat daripada akibat faktor-faktor lain. Probabilitas diberikan melalui skor yang disebut sangat pasti, dapat terjadi, belum pasti terjadi atau diragukan.³⁶

Tabel 2.12 Kuesioner Naranjo

Pertanyaan
1. Apakah ada laporan ESO yang serupa? Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
2. Apakah ESO terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai? Ya (+2) Tidak (-1) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
3. Apakah ESO membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan? Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
4. Apakah ESO terjadi berulang setelah obat diberikan kembali? Ya (+2) Tidak (-1) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
5. Adakah ada alternatif penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadi ESO? Ya (-1) Tidak (+2) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
6. Apakah ESO muncul kembali ketika plasebo diberikan? Ya (-1) Tidak (+1) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
7. Apakah obat yang dicurigai terdeteksi dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik? Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
8. Apakah ESO bertambah parah ketika dosis obat ditingkatkan, atau menjadi ringan ketika obat diturunkan dosisnya? Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
9. Apakah pasien pernah mengalami ESO yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya? Ya (+1) Tidak (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)
10. Apakah ESO dapat dikonfirmasi dengan bukti objektif? Ya (+1) No. (0) Tidak tahu atau belum dilakukan (0)

Dikutip dengan perubahan dari kepustakaan no. 36

Tabel 2.13 Algoritma Naranjo – Skala probabilitas ESO

Nilai	Interpretasi atas nilai
>9	Sangat pasti (<i>Definite/Highly Probable</i>). Reaksinya: (1). Mengikuti urutan temporal yang wajar setelah obat atau di mana tingkat obat toksik telah ditetapkan dalam cairan atau jaringan tubuh, (2). Mengikuti respons yang diketahui terhadap obat yang dicurigai, dan (3). Dikonfirmasi oleh peningkatan penghentian penggunaan obat dan muncul kembali pada paparan ulang
5-8	Dapat terjadi (<i>Probable</i>). Reaksinya (1). Mengikuti urutan temporal yang wajar setelah obat, dan (2). Mengikuti respons yang diketahui terhadap obat yang dicurigai, (3). Dikonfirmasi dengan penghentian penggunaan obat tetapi tidak oleh paparan obat, dan (4). Tidak dapat dijelaskan secara wajar oleh karakteristik penyakit pasien yang diketahui.
1-4	Belum pasti terjadi (<i>Possible</i>). Reaksinya (1). Mengikuti urutan temporal setelah obat, dan (2). Kemungkinan mengikuti pola yang diketahui terhadap obat yang dicurigai, dan (3). Dapat dijelaskan oleh karakteristik penyakit pasien.
0 <	Diragukan (<i>Doubtful</i>). Reaksi itu kemungkinan terkait faktor-faktor selain obat

Dikutip sesuai asli dari kepustakaan no. 36

2.3.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi ESO/ADR

Banyak faktor yang berperan penting dalam kejadian ADR. Beberapa faktor berhubungan dengan keadaan pasien sendiri seperti usia dan jenis kelamin. Namun terdapat faktor yang berhubungan dengan obat atau yang berhubungan dengan keadaan lingkungan/sosial.¹¹

a. Usia

Orang yang lebih tua lebih berisiko untuk terjadinya ADR karena berbagai alasan. Mereka cenderung memiliki banyak masalah kesehatan/penyakit dan oleh sebab itu membutuhkan obat-obatan yang lebih banyak dan seiring bertambahnya usia, organ hati akan kehilangan kemampuan untuk memetabolisme obat-obat tersebut. Dengan bertambahnya usia, jumlah air dalam tubuh akan menurun dan jumlah jaringan lemak

akan meningkat. Sehingga, pada orang tua, obat yang larut dalam air akan mencapai konsentrasi yang lebih tinggi karena terdapat lebih sedikit air untuk mengencerkannya, dan obat yang larut dalam lemak akan menumpuk karena relatif lebih banyak jaringan lemak untuk menyimpannya. Selain itu, seiring bertambahnya usia, fungsi ginjal untuk mengeluarkan obat ke dalam urin akan berkurang. Akibat dari semua perubahan terkait usia tersebut, maka banyak obat yang cenderung bertahan di tubuh orang yang berusia tua lebih lama daripada di tubuh orang yang lebih muda, sehingga memperpanjang efek obat dan meningkatkan risiko efek samping.¹¹

b. Jenis kelamin

Wanita dibandingkan dengan pria memiliki berat badan dan ukuran organ yang lebih rendah, lebih banyak lemak tubuh, motilitas lambung yang berbeda, dan laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Perbedaan ini dapat mempengaruhi cara tubuh menangani obat dengan mengubah farmakokinetik dan farmakodinamik obat termasuk absorpsi obat, distribusi, metabolisme dan eliminasi.¹¹

c. Polifarmasi

Semakin banyak obat yang diresepkan semakin besar kemungkinan terjadinya polifarmasi, namun hal ini tidak selalu berarti bahwa pasien tidak boleh mengonsumsi banyak obat. Salah satu alasan penting terjadinya ADR akibat polifarmasi adalah ketidakmampuan beberapa pasien terutama yang lanjut usia untuk mematuhi aturan penggunaan obat sehingga menyebabkan terjadinya efek samping.¹¹ Studi oleh Chang dkk (2012) tentang perkembangan gagal ginjal akut (GGA) akibat polifarmasi menunjukkan bahwa dibandingkan pasien yang menerima polifarmasi kurang dari 30 hari, mereka yang menerima polifarmasi selama 31–90, 91–180 dan lebih dari 181 hari, memiliki OR (*odds ratio*) untuk terjadinya GGA sebesar 1.33 ($p < 0,001$), 1.65 ($p < 0,001$) dan 1.74 ($p < 0,001$), masing-masing.³⁷

d. Penyakit penyerta

Penyakit penyerta pasien dapat mempengaruhi kerentanan terhadap ADR karena banyaknya penyakit penyerta dan penggunaan obat yang lebih banyak. Jika hipertensi disertai dengan penyakit lain, penyakit ini mungkin berdampak pada respons tubuh terhadap obat antihipertensi karena proses metabolisme tubuh akan terpengaruh secara negatif. Pada pasien dengan gagal ginjal, efek obat pada ginjal akan berkurang karena hilangnya tempat kerja (*site of action*) dari obat tersebut. Hal ini menyebabkan

dibutuhkannya peningkatan dosis yang kemudian akan menyebabkan lebih banyak ADR.¹¹

e. Faktor lain

Berdasarkan literatur, terdapat beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi ADR, yaitu:

- Status kehamilan
- Alergi
- Merokok
- Minum minuman keras
- Berat badan dan distribusi lemak pasien
- Ras dan etnis pasien¹¹

2.3.5 ESO akibat dari interaksi obat

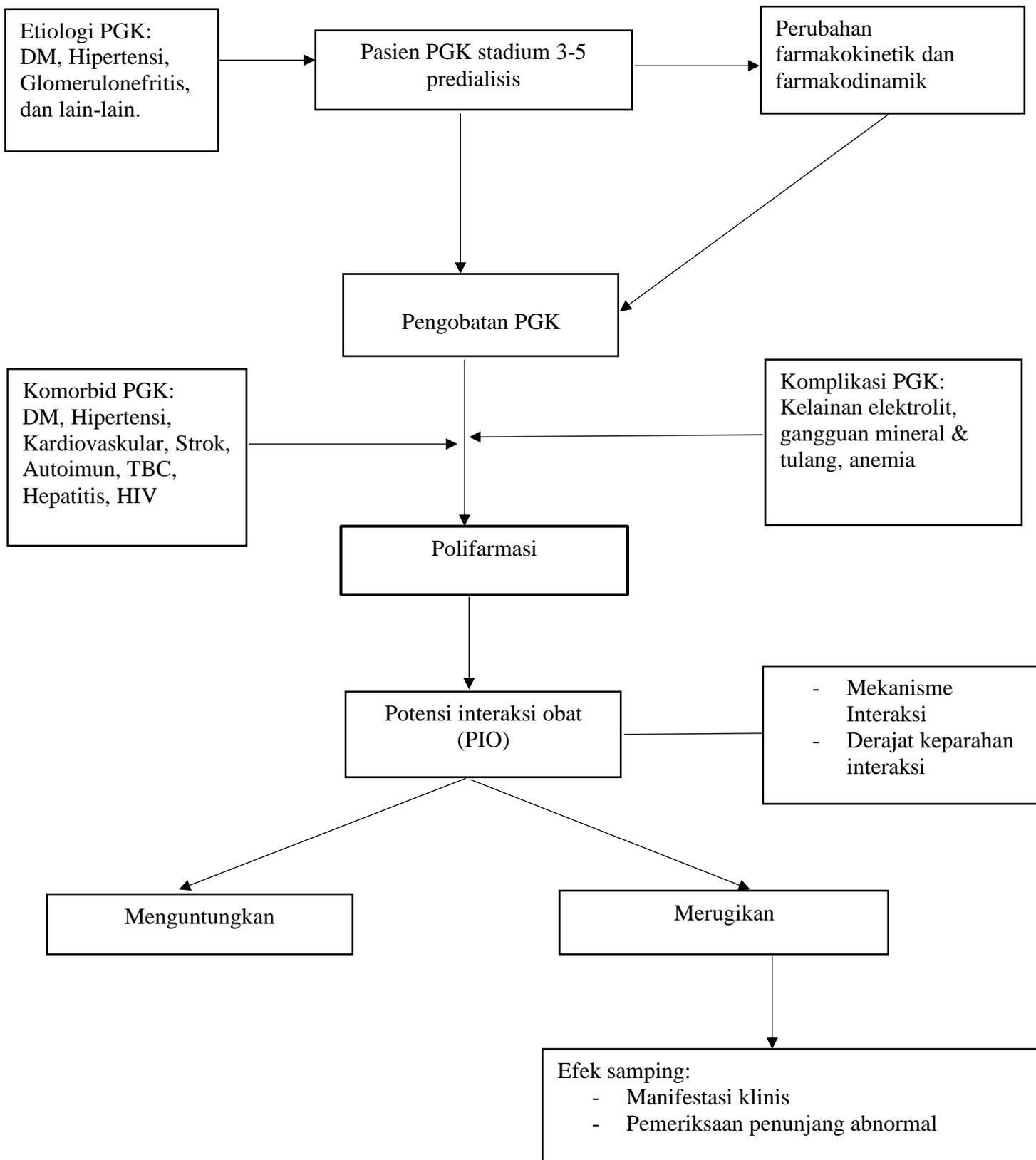
ESO sebagai akibat dari interaksi obat dapat dimanifestasikan dalam semua tingkat keparahan dan klasifikasi.³⁶ Sebagai contoh:

- Penurunan absorpsi tetrasiklin jika diberikan bersama kalsium
- Toksisitas fenitoin jika diberikan bersama dengan flukonazol
- Toksisitas digoksin bila diberikan bersama furosemide³⁶

Terdapat suatu studi retrospektif oleh Skvrce (2011) mengenai ESO yang disebabkan oleh interaksi obat. Hasil studi tersebut adalah dari 1209 laporan yang melibatkan minimal dua obat, 38.7% (468 laporan) merupakan potensi interaksi obat dan 7.8% (94 laporan) merupakan interaksi obat yang benar terjadi. Interaksi obat tersebut tersebut dikatakan paling banyak melibatkan obat sistem saraf (34%). Sebanyak 53 dari 94 laporan interaksi obat dikategorikan memiliki efek samping berat dan efek samping serius paling banyak disebabkan oleh interaksi obat antiplatelet, antikoagulan, dan NSAID.³⁸

Berdasarkan studi Sommer dkk (2020) pada pasien PGK, interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik paling sering mengakibatkan perpanjangan QT interval, hiperkalemia dan perdarahan. Efek samping perdarahan disebabkan oleh pemberian dua hingga tiga obat yang memiliki efek antitrombotik atau antiplatelet. Perpanjangan QT interval dikatakan paling banyak berhubungan dengan pemberian dua obat yang memiliki risiko TdP (*Torsades de Pointes*).³⁹

2.4 Kerangka teori



BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi analitik-observasional dengan desain potong lintang dengan mengambil data rekam medis pasien rawat jalan PGK stadium 3-5 pre-dialisis.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSCM pada bulan April-Agustus 2021.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi target: seluruh pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis di Indonesia

3.3.2 Populasi terjangkau: seluruh pasien rawat jalan PGK stadium 3-5 pre-dialisis di instalasi rawat jalan RSCM tahun 2019-2020

3.3.3 Sampel: Sampel penelitian ini adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

3.3.4 Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi:

- Pasien rawat jalan dengan diagnosis PGK stadium 3-5 yang tidak/belum diterapi dengan hemodialisa (HD)
- Pasien PGK berusia diatas 18 tahun

Kriteria Eksklusi:

- Data rekam medis pasien PGK yang tidak lengkap dan tidak jelas terbaca
- Data *electronic health record* (EHR) pasien tidak lengkap/tidak ada

3.4. Estimasi besar sampel

Estimasi jumlah minimal sampel penelitian ini menggunakan rumus besar sampel untuk data nominal sampel tunggal:⁴⁰

$$n = \frac{Z\alpha^2 \cdot P \cdot Q}{d^2}$$

P = Proporsi pasien yang mengalami potensi interaksi obat pada pasien PGK (dengan asumsi 50%) = 0.5

Q = (1-P)= 0.5

d = Tingkat ketepatan absolut yang diinginkan = 10% = 0.1 (ditentukan oleh peneliti)

α = Batas kemaknaan = 5% $\rightarrow Z\alpha = 1.96$

n = Besar sampel yang diperlukan $n = \frac{1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}{0,10^2}$

$n = \frac{3.84 \times 0.25}{0.01}$

$n = 96$

Dari perhitungan besar sampel didapat jumlah sampel yang akan dilibatkan adalah minimal 96 pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis

3.5 Persetujuan Etik

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik penelitian dengan nomer KET-242/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2021 dan ijin penelitian dari RS Cipto Mangunkusumo dengan nomer LB.02.01/2.6.1/0359/2021.

3.6 Cara pengambilan sampel

Penelitian menggunakan sampel data sekunder catatan medik pasien di RSCM. Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan cara *simple random sampling*.

3.7 Data

3.7.1 Teknik Pengumpulan Data

- Data penelitian diperoleh dari data sekunder rekam medik dan EHR pasien PGK di RSCM selama periode Januari 2019-Desember 2020. Data yang dikumpulkan antara lain:
 - Data karakteristik pasien meliputi nama, nomor rekam medik, usia, jenis kelamin.
 - Data klinis pasien meliputi keluhan subyektif, hasil pemeriksaan fisik abnormal, diagnosis kerja, stadium PGK, penyakit komorbid
 - Data pengobatan pasien meliputi daftar nama obat, jumlah obat yang diberikan, dan dosis obat
- Data potensi interaksi obat diperoleh dengan menggunakan *software* Micromedex. Berdasarkan literatur, Micromedex, selain memiliki nilai sensitifitas >83% dan spesifisitas >90%, juga dapat digunakan untuk melihat mekanisme dan kemungkinan efek samping yang dapat terjadi. Seluruh interaksi obat yang teridentifikasi juga dapat

diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan, onset kejadian, serta bukti/*evidence* dari interaksi tersebut.⁴¹

a. Onset terjadinya interaksi

- *Rapid*/cepat: efek dapat terjadi dalam waktu 24 jam
- *Delayed*/lambat: efek terjadi setelah 24 jam

b. Tingkat keparahan potensi interaksi

- Kontraindikasi: kombinasi obat tidak dapat digunakan
- Mayor: memiliki risiko menyebabkan kerusakan permanen hingga kematian dan/atau membutuhkan intervensi medis
- Moderat: efek interaksi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Kemungkinan terapi perlu diubah.
- Minor: Efek interaksi tidak mempengaruhi hasil terapi secara signifikan sehingga tidak perlu merubah terapi.

c. Evidence/bukti potensi interaksi

- *Excellent*/sangat baik: interaksi tersebut telah dibuktikan dalam studi-studi yang terkontrol dengan baik (RCT)
- *Good*/Baik: studi-studi membuktikan bahwa interaksi tersebut memang ada; namun, bukti dari studi yang terkontrol dengan baik masih kurang.
- *Fair*/Biasa: bukti adanya interaksi tersebut tidak terlalu bagus, tetapi dokter menduga adanya interaksi berdasarkan pertimbangan farmakologis atau terdapat bukti yang baik untuk obat yang serupa secara farmakologis.
- *Poor*/Buruk: secara teoritis, interaksi dapat terjadi tetapi laporan sangat terbatas, seperti beberapa laporan kasus saja.
- *Unlikely*/Tidak mungkin: data sangat buruk dan tidak memiliki dasar farmakologis.

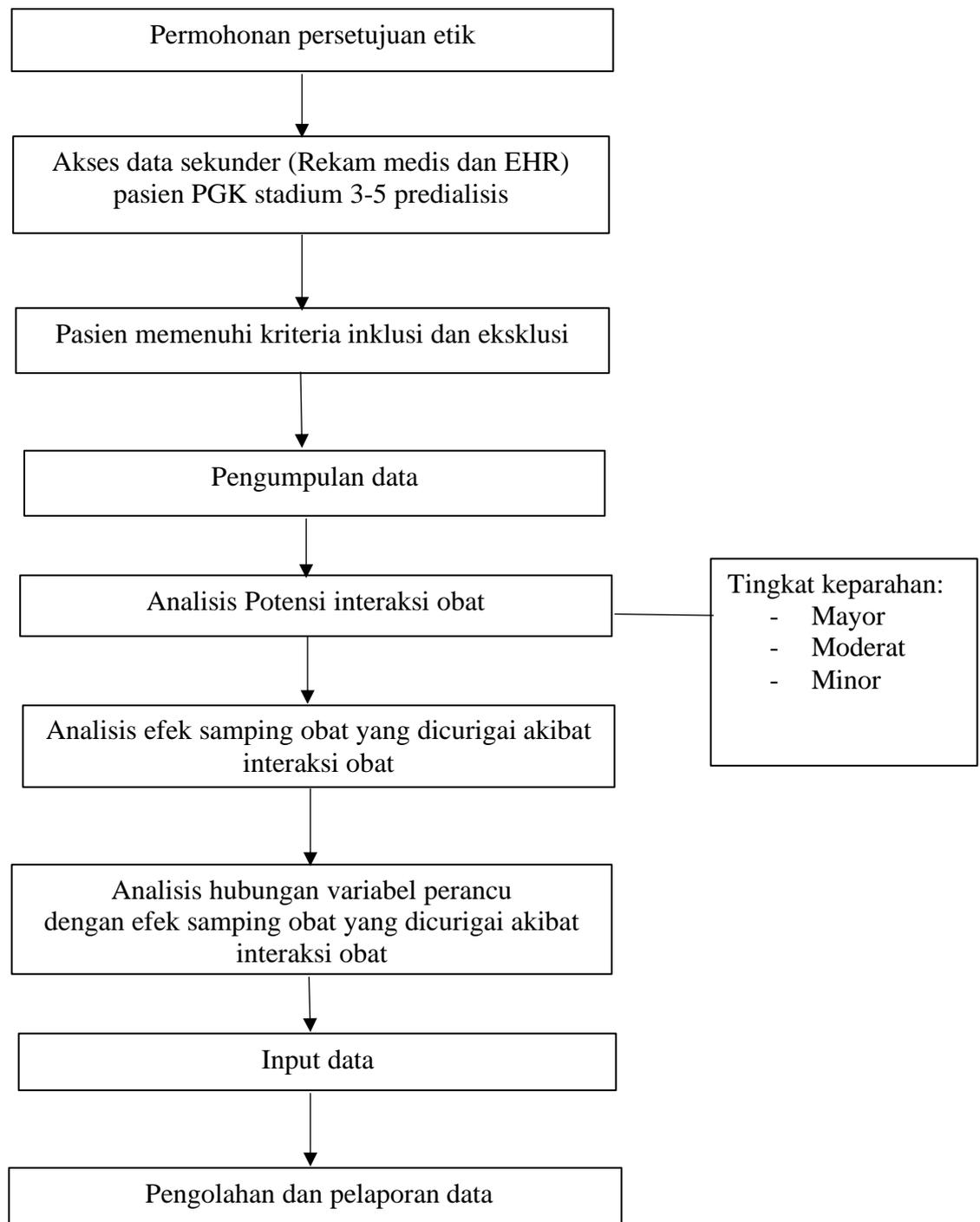
- Untuk menilai apakah terjadinya efek samping pengobatan akibat dari interaksi obat akan dilihat dari manifestasi klinis dan abnormalitas pemeriksaan penunjang pasien 3 bulan *follow-up* terakhir yang didokumentasikan di rekam medis dan EHR.

3.7.2 Analisis Data

Pengambilan data diambil dari rekam medik secara acak dengan metode *simple random sampling*. Analisis data terdiri dari analisis deskriptif dan analitik. Analisis statistik dilakukan

menggunakan SPSS versi 20.0. Deskripsi tentang karakteristik pasien menggunakan analisis statistik deskriptif. Untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat, tiap kombinasi pengobatan akan dianalisis menggunakan sistem *software Micromedex*. Analisis yang digunakan untuk menentukan adanya hubungan antar variable dengan menggunakan uji Chi-square dan regresi logistik (nilai $p < 0.05$ dianggap signifikan secara statistik).

3.8 Alur Penelitian



3.9 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi operasional variabel penelitian

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara & alat ukur	Skala ukur	Hasil Ukur
Variabel Independen					
1.	Potensi interaksi obat	Potensi interaksi yang merugikan antara ≥ 2 macam obat yang dapat mempengaruhi klinis pasien dan keberhasilan pengobatan pasien	Software Micromedex	Kategori ordinal	1. Mayor 2. Moderat 3. Minor
Variabel Dependen					
2.	Efek samping pengobatan	Respons merugikan yang dicurigai sebagai akibat dari interaksi obat, yang didokumentasikan dalam rekam medis dan EHR dalam bentuk manifestasi interaksi setelah 3 bulan pengobatan. Manifestasi interaksi berupa: a. Manifestasi klinis: nyeri kepala b. Abnormalitas tanda vital (diluar batas normal): Tekanan darah (TD), frekuensi nadi, suhu, frekuensi pernapasan c. Abnormalitas pemeriksaan penunjang (diluar batas normal): - gangguan darah: kadar Hb, Ht, leukosit, trombosit - gangguan elektrolit: kadar Na, K, Cl - gangguan fungsi hati: kadar SGOT/PT - gangguan fungsi ginjal: kadar ureum/kreatinin - gangguan gula darah: kadar GDS, GDP, GD	Rekam medis, EHR	Kategori nominal	1. Ya 2. Tidak

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara & alat ukur	Skala ukur	Hasil Ukur
		2 jam PP dan HbA1C Daftar nilai normal: TD = 120-139/80-89 mmHg Nadi = 60-100 x/menit Suhu = < 37,5 C Pernapasan = 16-20 x/menit Hb = 13 - 17 g/dL (Laki), 12 - 15 g/dL (Perempuan) Ht = 40 - 50 % Leukosit = 4 -10 x 10 ³ /uL Trombosit = 150 - 410 x 10 ³ /uL Na = 136 -145 mEq/L K = 3,5 - 5,1 mEq/L Cl = 98 - 107 mEq/L SGOT = 5-34 U/L SGPT = 0 - 55 U/L Ureum darah = 19 - 44 mg/dL Kreatinin darah = 0,73 - 1.18 mg/dL Gula darah sewaktu = 60 - 140 mg/dL Gula darah puasa = < 100 mg/dL Gula darah 2 jam PP = < 140 mg/dL HbA1C = < 6,5%			
Variabel lain					
3.	Jenis kelamin	Jenis kelamin yang tercatat	Rekam medis dan EHR	Kategori nominal	1.Laki-laki 2. Perempuan
4.	Usia	Usia pasien yang tercatat	Rekam medis dan EHR	Kategori ordinal	1. 18-40 tahun 2. 41-65 tahun 3. > 65 tahun

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara & alat ukur	Skala ukur	Hasil Ukur
5.	Komorbid	Penyakit penyerta pasien PGK: hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, dislipidemia, hepatitis, dan komorbid lain.	Rekam medis dan EHR	Kategori nominal	1. Ada 2. Tidak
6.	Jumlah obat	Jumlah jenis obat yang diresepkan selama 3 bulan berturut-turut pasien kontrol.	Rekam medis dan EHR	Kategori ordinal	1. ≤ 5 obat 2. 6-10 obat 3. > 10 obat
7.	Stadium PGK	Klasifikasi PGK berdasarkan nilai LFG/eGFR pasien sesuai rekomendasi KDIGO.	Hasil lab LFG / eGFR pasien yang tercatat dalam rekam medis atau EHR	Kategori ordinal	1. Stadium 3 2. Stadium 4 3. Stadium 5
8.	Pola persepan obat	Frekuensi distribusi jenis obat-obatan yang diresepkan oleh klinisi kepada pasien selama 3 bulan berturut-turut pasien kontrol	Rekam medis dan EHR	Kategori nominal	Sebutkan nama obat dalam sediaan generik

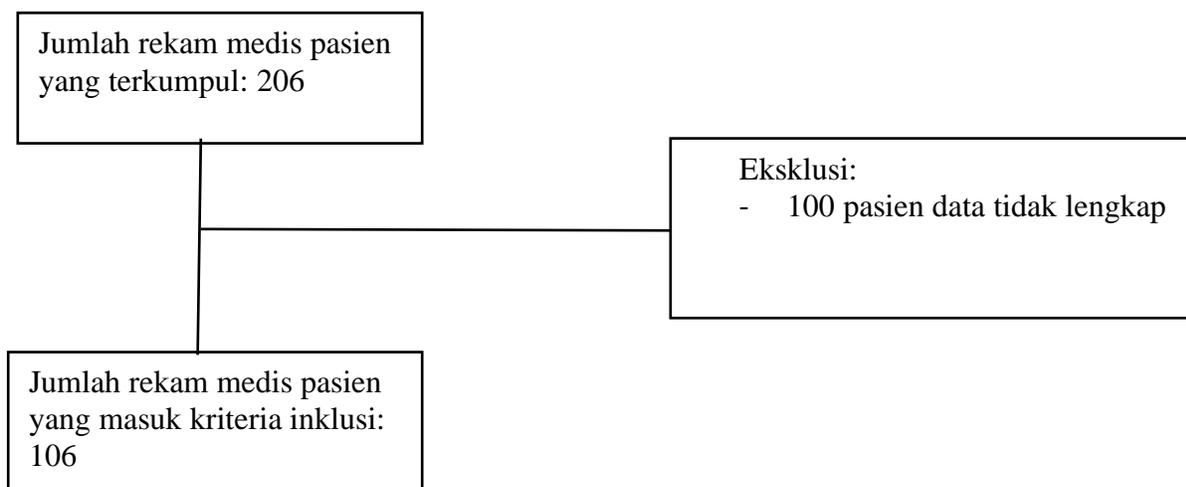
Penyajian Data

Semua data yang telah diolah dan dianalisis akan disajikan dalam bentuk tabel, gambar dan narasi

BAB 4

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data sekunder pasien rawat jalan PGK stadium 3-5 pre-dialisis di RSCM tahun 2019-2020. Sebanyak 206 rekam medis pasien PGK yang terkumpul, 106 pasien memenuhi kriteria inklusi dan 100 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi. Pasien yang tidak memenuhi kriteria inklusi merupakan pasien yang tidak memiliki data lengkap (Gambar 1).



Gambar 4.1 Alur pengumpulan sampel penelitian

4.1 Data karakteristik pasien

Subyek penelitian ini didominasi oleh pasien laki-laki dengan sebaran kelompok umur paling banyak terdapat pada usia > 65 tahun. Mayoritas subyek merupakan pasien PGK stadium tiga dan penyakit komorbid yang paling sering ditemukan adalah hipertensi dan DM. Selain komorbid yang ada di tabel, sebanyak 88,7% pasien juga memiliki komorbid-komorbid lain seperti BPH, parkinson, obesitas, osteoarthritis, SLE, asma, TB, HIV dan dispepsia. Sebagian besar pasien menggunakan 6-10 jenis obat. Antihipertensi dan OAD (Obat Anti Diabetes) yang sering diresepkan adalah golongan ARB dan golongan sulfonilurea. (Tabel 4.1)

Tabel 4.1 Data Karakteristik Pasien

KARAKTERISTIK	N (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	60 (56,6)
Usia	
18-40 tahun	7 (6,6)
41-65 tahun	47 (44,3)
>65 tahun	52 (49,1)
Stadium PGK	
3	71 (67)
4	31 (29,2)
5 pre-dialisis	4 (3,8)
Komorbid	
Hipertensi	
Ya	69 (65,1)
Tidak	37 ((34,9)
DM	
Ya	61 (57,5)
Tidak	45 (42,5)
Peny. Jantung	
Ya	38 (35,8)
Tidak	68 (64,2)
Dislipidemia	
Ya	53 (50)
Tidak	53 (50)
Hepatitis	
Ya	9 (8,5)
Tidak	97 (91,5)
Hiperurisemia	
Ya	38 (35,8)
Tidak	68 (64,2)
Komorbid lain	
Ya	94 (88,7)
Tidak	12 (11,3)
Jumlah obat	
≤ 5 obat	19 (17,9)
6-10 obat	60 (56,6)
> 10 obat	27 (25,5)

KARAKTERISTIK	N (%)
Golongan Obat	
Antihipertensi	
CCB (Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin)	30 (28,3)
ACE-I (Lisinopril, Ramipril)	18 (17)
ARB (Candesartan, Irbesartan, Telmisartan, Valsartan)	56 (52,8)
Beta Blocker (Bisoprolol, Carvedilol, Propranolol)	50 (47,2)
Alfa bloker (Tamsulosin, Terazosin)	15 (14,2)
Diuretik (Furosemid, Spironolakton, HCT)	35 (33)
Nitrat (Nitrogliserin, ISDN)	18 (17)
OAD	
Sulfonilurea (Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon)	28 (26,4)
Biguanid (Metformin)	9 (8,5)
Tiazolidinedion (Pioglitazon)	5 (4,7)
Inhibitor alfa glukosidase (Acarbose)	5 (4,7)
Insulin (Aspart, Detemir, Glargin, Glulisin, Lispro)	38 (35,8)
Statin (Atorvastatin, Simvastatin)	55 (51,9)

4.2 Frekuensi Distribusi Obat

Terdapat 318 resep yang diperoleh dari tiga bulan persepan dengan total 111 jenis obat (Lampiran 1). Empat obat yang paling sering diresepkan adalah bisoprolol, allopurinol, vitamin B12 dan asam folat (Tabel 4.2).

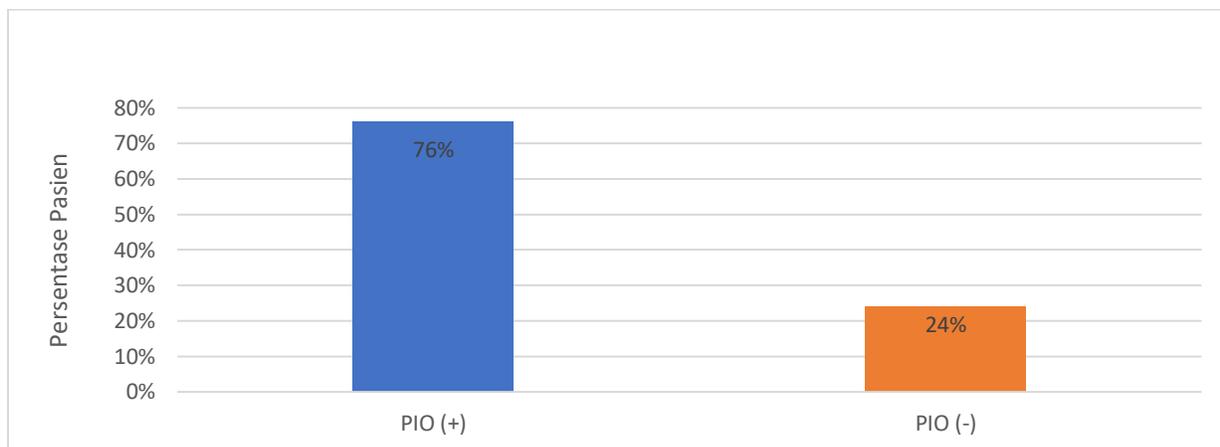
Tabel 4.2 Frekuensi Distribusi Peresepan 10 Obat Terbanyak

No	Obat	Frekuensi peresepan dalam 3 bulan (318 resep)	%
1	Bisoprolol	116	36,48
2	Allopurinol	103	32,39
3	Vit B12	96	30,19
4	As Folat	75	23,58
5	Atorvastatin	75	23,58
6	Lansoprazol	72	22,64
7	Nifedipin	66	20,75
8	Amlodipin	63	19,81
9	Candesartan	63	19,81
10	Na Bikarbonat	62	19,50

4.3 Potensi Interaksi Obat

Proporsi pasien yang mendapatkan pengobatan dengan potensi interaksi obat (PIO) adalah sebanyak 81 pasien (76%) (Gambar 4.1). Secara keseluruhan terdapat 124 macam potensi interaksi (Lampiran 2), yang mana sebagian besar PIO termasuk kategori moderat (Tabel 4.3). Empat potensi interaksi terbanyak adalah bisoprolol dan insulin sebanyak 15 kejadian (14,2%), lansoprazole dan sukralfat sebanyak 15 kejadian (14,2%), potensi interaksi antara asam

asetilsalisilat dan bisoprolol sebanyak 14 kejadian (13,2%) serta clopidogrel dan lansoprazole sebanyak 10 kejadian (9,4%) (Tabel 4.4).



Gambar 4.2 Proporsi pasien dengan PIO

Tabel 4.3 Proporsi kategori PIO

Kategori PIO	Jumlah (dari 124 PIO)	%
Mayor	49	39,5
Moderat	72	58,1
Minor	3	2,4

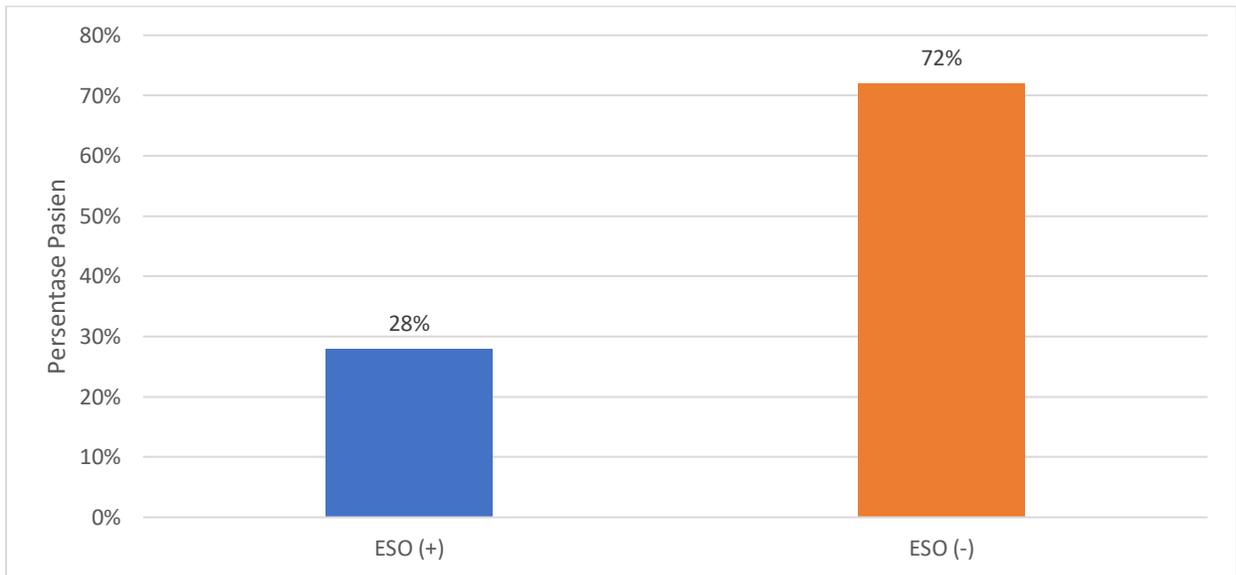
Tabel 4.4 Data 10 PIO terbanyak (*Software Micromedex*)

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
1	Bisoprolol	Insulin	Beta bloker menghambat reseptor beta-2 pada sel islet pankreas sehingga sekresi insulin berkurang	Hipoglikemia atau hiperglikemia Dapat menutupi gejala hipoglikemia	15 (14,2)	Moderat
2	Lansoprazol	Sukralfat	Sukralfat mengganggu absorpsi lansoprazole	Mengakibatkan berkurangnya kadar lansoprazole di dalam tubuh	15 (14,2)	Minor
3	Asam asetilsalisilat	Bisoprolol	NSAID menurunkan efek beta bloker akibat penurunan sintesis prostaglandin ginjal	Dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah (efek anti hipertensi tidak tercapai)	14 (13,2)	Moderat
4	Clopidogrel	Lansoprazol	PPI dapat menyebabkan terjadinya penurunan efek antiplatelet dari clopidogrel akibat penghambatan enzim CYP2C19	Berkurangnya efek antiplatelet	10 (9,4)	Mayor
5	Amlodipin	Simvastatin	Penghambatan enzim CYP3A4 oleh Amlodipin	Dapat terjadi peningkatan konsentrasi simvastatin sehingga meningkatkan risiko miopati dan rabdomiolisis	9 (8,5)	Mayor
6	Asam asetilsalisilat (Aspirin)	Furosemid	NSAID menurunkan efek diuretik akibat penurunan sintesis prostaglandin ginjal	Dapat menyebabkan penurunan efektivitas furosemid	9 (8,5)	Mayor
7	Bisoprolol	Tamsulosin	Bisoprolol dapat meningkatkan aktivitas ortostatik tamsulosin	Peningkatan risiko hipotensi	9 (8,5)	Moderat
8	Asam asetilsalisilat	Nitrogliserin	Penurunan klirens nitrogliserin	Asam asetilsalisilat dapat meningkatkan konsentrasi nitrogliserin → peningkatan efek antihipertensi	9 (8,5)	Moderat

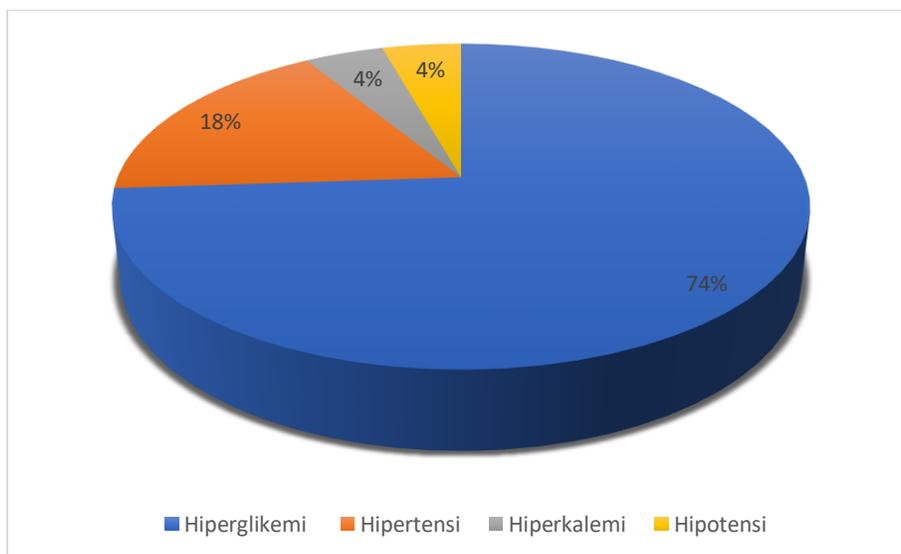
No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
9	Asam asetilsalisilat	Insulin	Salisilat dapat mempengaruhi regulasi glukosa seperti peningkatan sekresi insulin dan peningkatan sensitivitas insulin	Dapat meningkatkan risiko hipoglikemia	9 (8,5)	Moderat
10	Furosemid	Insulin	Penurunan sensitivitas glukosa terhadap insulin pada otot rangka melalui hambatan transportasi glukosa	Peningkatan risiko hiperglikemia	9 (8,5)	Moderat

4.4 Efek Samping Obat (ESO) yang dicurigai akibat interaksi obat

Sebanyak 23 pasien (28%) dari 81 pasien mengalami efek samping yang dicurigai akibat interaksi obat (Gambar 4.2). Efek samping yang terjadi adalah hiperglikemi sebanyak 17 pasien (74%), hipertensi sebanyak 4 pasien (18%), serta hiperkalemi dan hipotensi masing-masing sebanyak 1 pasien (4%) (Gambar 4.3).



Gambar 4.3 Proporsi pasien yang mengalami efek samping yang dicurigai akibat interaksi obat



Gambar 4.3 Proporsi efek samping yang dicurigai akibat interaksi obat

Potensi interaksi yang dicurigai menyebabkan hiperglikemi adalah interaksi antara bisoprolol dengan insulin. Interaksi ini didapatkan pada lima pasien. Interaksi antara furosemid dengan insulin didapatkan pada enam pasien. Interaksi antara acarbose dengan nifedipine, acarbose dengan furosemid, klonidin dengan insulin, bisoprolol dengan glimepiride, bisoprolol dengan metformin, dan hidroklorotiazid dengan insulin masing-masing didapatkan pada satu pasien. Sebanyak empat pasien mengalami efek samping hipertensi yang dicurigai akibat interaksi antara diltiazem dengan tacrolimus, omeprazol dengan tacrolimus, asam mefenamat dengan valsartan, dan asam asetilsalisilat dengan bisoprolol. Untuk pasien yang mengalami hiperkalemi, dicurigai disebabkan oleh interaksi antara valsartan dan spironolakton. Sedangkan untuk pasien dengan hipotensi dicurigai disebabkan oleh interaksi antara asetilsistein dan nitroglicerin (Tabel 4.5).

Tabel 4.5 Daftar ESO yang dicurigai akibat interaksi obat

No.	Obat A	Obat B	ESO (Nilai ESO pada pasien)	Mekanisme	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Jumlah pasien yang mengalami ES yang dicurigai akibat IO (%)	Tingkat keparahan	Penilaian kausalitas (WHO-UMC)
1	Furosemid	Insulin	Hiperglikemi (HbA1C = 7,2-8,4 %; GDP = 126-263 mg/dL; GD2PP = 155-263 mg/dL)	Penurunan sensitivitas glukosa terhadap insulin pada otot rangka melalui hambatan transportasi glukosa	9 (8,5)	6 (66,7)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
2	Bisoprolol	Insulin	Hiperglikemi (HbA1C = 7,4-9 %; GDP = 121-251 mg/dL; GD2PP = 202-227 mg/dL)	Beta bloker menghambat reseptor beta-2 pada sel islet pankreas sehingga sekresi insulin berkurang	15 (14,2)	5 (33,3)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
3	Acarbose	Nifedipin	Hiperglikemi (HbA1C = 7,69; GDP = 120 mg/dL)	Golongan CCB dapat menurunkan sekresi insulin dari pancreas dan menginduksi resistensi insulin melalui mekanisme <i>nifedipine-induced hyperglycemia</i>	1 (0,9)	1 (100)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
4	Acarbose	Furosemid	Hiperglikemi (GD2PP = 143 mg/dL)	Penurunan sensitivitas glukosa terhadap insulin pada otot rangka melalui hambatan transportasi glukosa	1 (0,9)	1 (100)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
5	Klonidin	Insulin	Hiperglikemi (HbA1C = 7,5 %; GDP = 109 mg/dL; GD2PP = 215 mg/dL)	Inhibisi pelepasan katekolamin yang menyebabkan penurunan influx ion kalsium sehingga terjadi penurunan sekresi insulin dan peningkatan sekresi glukagon	4 (3,8)	1 (25)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)

No.	Obat A	Obat B	ESO (Nilai ESO pada pasien)	Mekanisme	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Jumlah pasien yang mengalami ES yang dicurigai akibat IO (%)	Tingkat keparahan	Penilaian kausalitas (WHO-UMC)
6	Bisoprolol	Glimepirid	Hiperglikemi (GDS = 143 mg/dL)	Beta bloker menghambat reseptor beta-2 pada sel islet pankreas sehingga sekresi insulin berkurang	1 (0,9)	1 (100)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
7	Bisoprolol	Metformin	Hiperglikemi (GDP = 122-263 mg/dL)	Beta bloker menghambat reseptor beta-2 pada sel islet pankreas sehingga sekresi insulin berkurang	1 (0,9)	1 (100)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
8	Hidroklorotiazid	Insulin	Hiperglikemi (HbA1C = 8,9 %)	Penghambatan pelepasan insulin oleh pankreas	1 (0,9)	1 (100)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
9	Diltiazem	Tacrolimus	Hipertensi (TD= 150/80 mmHg)	Penghambatan enzim CYP3A4 oleh diltiazem sehingga terjadi peningkatan konsentrasi takrolimus sehingga dapat menyebabkan efek samping hipertensi	2 (1,9)	1 (50)	Mayor	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
10	Omeprazol	Tacrolimus	Hipertensi (TD = 143/88 mmHg)	Penghambatan enzim CYP3A4 oleh omeprazol sehingga terjadi peningkatan konsentrasi tacrolimus sehingga dapat menyebabkan efek samping hipertensi	1 (0,9)	1 (100)	Mayor	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
11	Asam mefenamat	Valsartan	Hipertensi (TD = 150/85 mmHg)	NSAID menurunkan efek antihipertensi dari ARB dengan cara menurunkan sekresi prostaglandin	1 (0,9)	1 (100)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (<i>possible</i>)
12	Asam asetilsalisilat	Bisoprolol	Hipertensi (TD = 167/70 mmHg)	NSAID menurunkan efek antihipertensi dari ARB dengan	14 (13,2)	1 (7,1)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat

No.	Obat A	Obat B	ESO (Nilai ESO pada pasien)	Mekanisme	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Jumlah pasien yang mengalami ES yang dicurigai akibat IO (%)	Tingkat keparahan	Penilaian kausalitas (WHO-UMC)
				cara menurunkan sekresi prostaglandin				<i>(possible)</i>
13	Valsartan	Spironolakton	Hiperkalemi (Kadar K = 6 mmol/L)	Hiperkalemia yang bersifat aditif	3 (2,8)	1 (33,3)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat <i>(possible)</i>
14	Asetilsistein (NAC)	Nitrogliserin (NTG)	Hipotensi (TD = 100/57 mmHg)	Donor sulfhidril dari NAC meningkatkan efek vasodilator sistemik dan koroner dari NTG → Efek vasodilatasi aditif	1(0,9)	1 (100)	Moderat	Belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat <i>(possible)</i>

4.5 Hubungan antara variabel perancu (usia, jenis kelamin, komorbid, jumlah obat) dengan efek samping obat (ESO) yang dicurigai akibat interaksi obat

Pada analisis bivariat, didapatkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik pada penggunaan obat > 10 (OR 5,4 95%CI 2 sampai 14,6; $p < 0,001$), komorbid jantung (OR 4,9 95%CI 1,8 sampai 13,1; $p < 0,001$) dan DM (OR 4,6 95%CI 1,5 sampai 14,8; $p = 0,006$) dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat (Tabel 4.6).

Hasil analisis bivariat yang memenuhi syarat multivariat ($p \leq 0,25$) akan diikutkan dalam analisis multivariat (regresi logistik). Variabel-variabel yang memenuhi kriteria antara lain jenis kelamin ($p = 0,16$), jumlah obat ($p < 0,001$), komorbid jantung ($p < 0,001$), komorbid DM ($p = 0,006$) dan komorbid dislipidemia ($p = 0,099$). Berdasarkan hasil regresi logistik didapatkan bahwa hanya komorbid jantung yang memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat, dengan nilai $p = 0,03$ (Tabel 4.7).

Tabel 4.6 Analisis bivariat hubungan variabel perancu (jenis kelamin, usia, jumlah obat, komorbid) dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat

Variabel	Pasien (n =106)		Odds ratio (95%CI)	Nilai p ^a
	ESO (+)	ESO (-)		
Jenis Kelamin				
Pria	16 (26,7)	44 (73,3)	2,0 (0,8 - 5,4)	0,16
Wanita	7 (15,2)	39 (84,8)		
Usia				
>65	12 (23,5)	39 (76,5)	1,2 (0,5 -3,1)	0,67
≤ 65	11 (20)	44 (80)		
Jumlah Obat				
> 10	12 (46,2)	14 (53,8)	5,4 (2,0 - 14,6)	<0,001
≤ 10	11 (13,8)	69 (86,3)		
Komorbid				
Hipertensi				
Ya	13 (18,8)	56 (81,2)	0,6 (0,2 - 1,6)	0,335
Tidak	10 (27)	27 (73)		
Jantung				
Ya	15 (39,5)	23 (60,5)	4,9 (1,8 - 13,1)	<0,001
Tidak	8 (11,8)	60 (88,2)		
DM				
Ya	19 (31,1)	42 (68,9)	4,6 (1,5 -14,8)	0,006
Tidak	4 (8,9)	41 (91,1)		
Dislipidemia				
Ya	15 (28,3)	38 (71,7)	1,1 (0,3 - 4,4)	0,099
Tidak	8 (15,1)	12 (80)		
Hepatitis				
Ya	3 (33,3)	6 (66,7)	1,9 (0,4 - 8,4)	0,4
Tidak	20 (20,6)	77 (79,4)		
Hiperurisemia				
Ya	9 (23,7)	29 (76,3)	1,31 (0,5 - 3,4)	0,58
Tidak	13 (19,1)	55 (80,9)		
Komorbid lain				
Ya	20 (22)	71 (75,5)	1,1 (0,3 - 4,4)	1,0
Tidak	3 (20)	12 (80)		

^a Uji *Chi Square*

Tabel 4.7 Analisis multivariat jenis kelamin, jumlah obat, komorbid jantung, komorbid DM dan komorbid dislipidemia dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat

Variabel	<i>Odds Ratio</i> (95%CI)	Nilai p ^b
Jenis kelamin	1,48 (0,49 - 4,4)	0,48
Jumlah obat	2,83 (0,94 -8,51)	0,06
Komorbid Jantung	3,3 (1,1 – 9,6)	0,03
Komorbid DM	2,5 (0,71 - 8,85)	0,15
Komorbid Dislipidemia	1,9 (0,65 - 5,58)	0,24

^bUji Regresi Logistik

BAB 5 PEMBAHASAN

5.1 Karakteristik Pasien

Rentang usia pasien pada studi ini didominasi oleh kelompok umur diatas 65 tahun (49,1%) dengan rata-rata usia $64,4 \pm 13,34$. Hasil tersebut sejalan dengan data dari CDC (*Centers for Disease Control*) tahun 2015-2018 di Amerika Serikat yang menyatakan bahwa PGK lebih sering terjadi pada pasien berusia 65 tahun atau lebih (38%) dibandingkan pada yang berusia 45-64 tahun (12%) atau 18-44 tahun (6%). Berdasarkan berbagai literatur, usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PGK. Hal ini karena kecepatan filtrasi glomerulus akan menurun sekitar 1% per tahun yang dimulai pada usia 40 tahun.^{42, 43}

Pada penelitian ini, hipertensi dan DM merupakan dua jenis komorbid terbanyak. Hal ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya, serta data global yang menyatakan bahwa penyakit yang paling sering menyebabkan PGK adalah DM dan hipertensi.¹⁵ Berbagai literatur menyatakan bahwa tingginya kadar gula darah pada penderita diabetes dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah di dalam ginjal atau nefron. Filtrasi ginjal kemudian akan terganggu sehingga menyebabkan menurunnya fungsi ginjal secara perlahan-lahan. Sama halnya dengan DM, tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol akan menyebabkan arteri di sekitar ginjal menyempit, melemah, atau mengeras. Arteri yang rusak ini tidak mampu memberikan cukup darah ke jaringan ginjal sehingga fungsi ginjal akan berkurang.

Median jumlah obat yang diterima oleh subjek pada penelitian ini adalah 8 (2-20) dimana mayoritas subjek masuk dalam kelompok 6-10 obat (56,6%). Hasil tersebut sesuai pada penelitian di luar negeri oleh Santos-Diaz, dkk (2020) yang mana sebagian besar pasien (53,2%) menerima 6-10 macam obat.⁴⁴ Namun berbeda dengan penelitian Fasipe, dkk yang mayoritas pasien (50,4%) menerima > 10 pengobatan. Hal ini kemungkinan karena subyek pada penelitian Fasipe, dkk melibatkan pasien PGK semua stadium, serta pasien rawat inap maupun rawat jalan.⁷ Berdasarkan literatur, polifarmasi merupakan hal yang tidak dapat dihindari pada pasien PGK karena tingginya faktor risiko, komorbid, dan komplikasi yang dapat dialami. Oleh sebab itu, perlu diberikan kombinasi pengobatan yang mempertimbangkan *risk-benefit*. Pada penelitian ini, hampir seluruh pasien yang mendapatkan pengobatan yang bersifat polifarmasi sudah sesuai dengan indikasi penyakitnya sehingga dapat dikatakan polifarmasi *appropriate*.

5.2 Peresepan obat

Secara keseluruhan terdapat 318 resep dan 111 jenis obat dalam penelitian ini yang didapatkan dari peresepan selama tiga bulan berturut-turut. Bisoprolol merupakan obat yang paling sering diresepkan dengan persentase 36,5%, diikuti allopurinol (32,4%), vitamin B12 (32,4%) dan asam folat (23,6%) (Tabel 4.2). Hal ini berbeda dengan dua penelitian di Nigeria dimana obat yang paling sering diresepkan adalah furosemide (71,4%), heparin (54,5%) dan lisinopril (52,9%).^{7, 45} Pada penelitian ini, hipertensi merupakan komorbid paling banyak dengan persentase 69% sehingga antihipertensi juga sering diresepkan. Pedoman KDIGO merekomendasikan penghambat sistem renin angiotensin (*RAS blockers*) sebagai lini pertama untuk pengelolaan hipertensi pada pasien PGK karena memiliki efek perlindungan ginjal yang signifikan. Namun berdasarkan studi oleh Tomiyama dan Yamashina (2014), terdapat beberapa studi terbaru yang melaporkan bahwa golongan beta-bloker memiliki efikasi antihipertensi yang baik pada pasien PGK, serta memberikan efek yang menguntungkan pada fungsi endotel dan juga efek perlindungan pada ginjal. Tidak ada bukti beta bloker lebih inferior dibanding obat golongan yang lain dalam hal proteksi ginjal dan untuk mengontrol tekanan darah pada pasien PGK.⁴⁶ Obat kedua yang sering diresepkan pada penelitian ini adalah allopurinol. Pada pasien dengan penyakit ginjal, terjadi penurunan ekskresi asam urat di dalam urin sehingga dapat menimbulkan hiperurisemia, namun hal ini tergantung pada kompensasi dari ekskresi gastrointestinal. Pada tahun 2010, terdapat studi RCT oleh Goicoechea, dkk yang meneliti pengaruh allopurinol pada perkembangan PGK dan risiko kardiovaskular. Studi tersebut dilakukan pada 113 pasien PGK dengan nilai GFR < 60 ml/menit yang diikuti selama 24 bulan. Hasil studi adalah allopurinol dapat menurunkan protein C-reaktif dan memperlambat perkembangan penyakit ginjal pada pasien PGK ($p = 0,018$) serta dapat mengurangi risiko kardiovaskular dan risiko rawat inap ($p = 0,039$).⁴⁷ Berbagai obat dapat digunakan dalam penatalaksanaan anemia pada PGK seperti vitamin B12 dan asam folat. Anemia terjadi pada 80-90% pasien PGK yang dapat disebabkan oleh defisiensi eritropoetin, defisiensi Fe, kehilangan darah, masa hidup eritrosit yang memendek, defisiensi asam folat serta proses inflamasi akut dan kronik. Peran vitamin B12 untuk mengatasi anemia adalah sebagai nutrisi hematopoetik yang bekerja pada proses pembentukan sel darah merah. Penggunaan asam folat memberikan pengaruh kepada pasien PGK karena dapat meningkatkan kadar hemoglobin pasien dan dalam pembentukan sel darah merah, menstimulasi produk sel darah merah, sel darah putih dan platelet pada anemia megaloblastik. Hasil studi Meriyani, dkk (2019)

menyimpulkan bahwa penggunaan antianemia pada pasien PGK dapat meningkatkan kadar hemoglobin pasien gagal ginjal kronis ($p < 0.05$).⁴⁸

5.3 Potensi Interaksi Obat

Banyaknya jumlah obat yang digunakan oleh pasien menjadi predisposisi terhadap PIO, yang mana semakin banyak jumlah obat yg digunakan seiring dengan peningkatan PIO.⁴⁹ Proporsi pasien dengan PIO dalam studi ini adalah 76% yang mana mayoritas berada pada kategori moderat. Hal ini tidak jauh berbeda dengan studi di Pakistan oleh Saleem, dkk (2017) yang mendapatkan hasil proporsi PIO adalah 78,5%, dan didominasi oleh PIO kategori moderat. Studi tersebut juga menggunakan *software* PIO yang sama dengan penelitian ini.⁴¹ Hasil dari berbagai studi mendapatkan proporsi PIO pada pasien PGK bervariasi, yaitu antara 76-89%. Perbedaan metode, jumlah obat per resep, dan stadium PGK dari populasi subjek yang diteliti dapat mengakibatkan adanya variasi hasil proporsi PIO untuk tiap studi yang berbeda.⁷ Angka PIO 76% pada penelitian ini termasuk angka yang cukup tinggi sehingga dapat dipertimbangkan dalam persepsian. Namun interaksi tersebut belum tentu terjadi dan tidak selalu bermakna secara klinis. Misalnya saat diketahui suatu PIO secara teori memiliki tingkat keparahan mayor, namun dari pengalaman klinis efeknya biasa saja atau tidak terlalu dipertimbangkan/diperhatikan oleh klinisi.

Secara keseluruhan terdapat 124 macam potensi interaksi pada studi ini (Lampiran 1). Angka tersebut jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya di Nigeria (Fasipe dkk, 2017) yang terdapat 405 macam potensi interaksi.⁷ PIO yang paling sering terjadi pada studi ini adalah antara bisoprolol dengan insulin dan interaksi antara lansoprazole dengan sukralfat (14,2%). Interaksi antara bisoprolol dengan insulin memiliki tingkat keparahan moderat dan dapat mengakibatkan baik efek hiperglikemi maupun hipoglikemi serta dapat menutupi gejala hipoglikemi yang dapat timbul pada pasien DM. Oleh sebab itu, pasien yang mendapatkan kedua obat tersebut sebaiknya dilakukan monitoring yang lebih intensif sehingga efek samping dapat dicegah sejak awal dan jika memang terbukti efek samping tersebut muncul akibat interaksi obat maka dapat dilakukan penyesuaian dosis agar kadar gula darah pasien terjaga dalam batas normal. Interaksi lansoprazole dengan sukralfat secara teori dapat mengakibatkan berkurangnya kadar/efek lansoprazol dalam tubuh pasien. Namun, PIO tersebut memiliki tingkat keparahan minor yang dapat dikatakan tidak menyebabkan interaksi yang signifikan secara klinis. Akan tetapi, dampak interaksi obat tidak bisa digeneralisir dan harus dilihat kasus demi kasus secara individual, sehingga cara mengatasinya pun berbeda-beda pada tiap kasus.

Penelitian-penelitian sebelumnya di berbagai negara memperoleh hasil PIO yang bervariasi. Penelitian Rama dkk (2012)⁹ di India mendapatkan PIO dengan frekuensi tertinggi adalah asam askorbat dengan cyanocobalamin (Vit B12) dengan persentase 12,4%. Studi di Brazil oleh Marquito dkk (2014), menyatakan bahwa furosemide dengan asam asetilsalisilat (aspirin) merupakan PIO yang paling sering terjadi dengan persentase 7,8%.⁵⁰ Pada tahun 2017, Fasipe dkk menyatakan bahwa dari 123 pasien PGK, PIO tertinggi adalah kalsium karbonat dengan ferrous sulfat (9.9%).⁷ Studi terbaru di Spanyol tahun 2020 mendapatkan acenocoumarol dengan omeprazole menduduki PIO tertinggi dengan frekuensi 1,1%.⁴⁴

Beragamnya hasil PIO dari studi-studi sebelumnya jika dibandingkan dengan studi ini kemungkinan karena berbagai alasan. Yang pertama adalah studi ini hanya terfokus pada pasien pre-dialisis, sedangkan studi lain melibatkan seluruh pasien PGK pre-dialisis maupun post-dialisis atau hanya melibatkan pasien dengan post-dialisis saja. Yang kedua, studi ini hanya melibatkan pasien rawat jalan, sedangkan studi lain melibatkan pasien rawat jalan dan rawat inap. Hal tersebut dapat mempengaruhi jenis obat yang diberikan yang kemudian akan mempengaruhi PIO yang muncul.

5.4 ESO yang dicurigai akibat interaksi obat

Analisis penilaian ESO yang dicurigai akibat interaksi obat dilakukan dengan melihat manifestasi klinis, abnormalitas tanda vital, dan abnormalitas pemeriksaan penunjang (data laboratorium) tiap pasien. Pada penelitian ini terdapat 81 pasien dengan PIO, yang mana sebanyak 23 pasien (28%) dicurigai mengalami efek samping akibat interaksi obat. Efek samping tersebut berupa hiperglikemi (17 pasien), hipertensi (4 pasien), hiperkalemi (1 pasien), dan hipotensi (1 pasien). Adapun penelitian lain di Indonesia, oleh Wulandari dkk (2017), melaporkan terdapat 21 dari 125 pasien yang dicurigai mengalami efek samping obat akibat PIO. Namun, subyek PGK pada penelitian tersebut hanya terbatas pada pasien geriatri (usia >60 tahun) dan efek samping yang dilaporkan pada penelitian tersebut juga berbeda, yaitu hiperkalemi, hipomagnesemia dan hipokalsemia.⁵¹

5.4.1 Hiperglikemi

Hiperglikemi pada studi ini dicurigai akibat interaksi furosemide dengan insulin (6 pasien), bisoprolol dengan insulin (5 pasien), bisoprolol dengan metformin (1 pasien), bisoprolol dengan glimepiride (1 pasien), acarbose dengan nifedipine (1 pasien), acarbose dengan furosemide (1 pasien), klonidin dengan insulin (1 pasien), dan hidroklorotiaid dengan insulin (1 pasien). Adanya efek samping berupa hiperglikemi pada pasien dengan OAD diperkirakan

akibat tidak tercapainya target gula darah. Hal ini diakibatkan oleh adanya obat lain yang mungkin mengurangi efek OAD. Interaksi antara furosemide dengan insulin atau akarbose diperkirakan akibat penurunan sensitivitas glukosa terhadap insulin pada otot rangka melalui hambatan transportasi glukosa. Akan tetapi, interaksi ini belum dibuktikan pada studi manusia, melainkan pada studi *in-vitro*.⁵² Oleh sebab itu, perlu dilakukan monitoring kadar glukosa dalam darah secara rutin untuk mengetahui kemaknaan klinis akibat interaksi tersebut.⁵³ Interaksi antara bisoprolol dengan insulin, metformin, atau glimepirid diperkirakan memiliki mekanisme yang sama. Beta bloker diketahui dapat menghambat reseptor beta-2 pada sel islet pankreas yang menyebabkan berkurangnya sekresi insulin, akibatnya terget gula darah tidak tercapai.^{54,55} Interaksi acarbose dengan nifedipine diperkirakan melalui mekanisme *nifedipine-induced hyperglycemia*. Berdasarkan studi oleh Chakraborty dan Hamilton (2021), semua obat golongan CCB (Calcium channel blockers) dapat menurunkan sekresi insulin dari pankreas dan menginduksi resistensi insulin sehingga menyebabkan hiperglikemia.⁵⁶ Interaksi klonidin dan insulin disebabkan oleh inhibisi pelepasan katekolamin yang menyebabkan penurunan influk ion kalsium sehingga terjadi penurunan sekresi insulin dan peningkatan sekresi glukagon yang berakibat peningkatan kadar gula darah.³³ Mekanisme interaksi antara hidroklorotiazid dan insulin diperkirakan melalui penghambatan pelepasan insulin oleh pankreas. Sebuah studi jangka panjang pada 53 pasien dengan diabetes tipe 2 menemukan bahwa pemberian klorotiazid 500 mg-1g/hari atau triklormetiazid 4-8 mg/hari menyebabkan kenaikan rata-rata kadar glukosa darah sebanyak 1,1 mmol/L (dari 6,7 mmol/L menjadi 7,8 mmol/L). Tujuh pasien membutuhkan perubahan dalam pengobatan mereka yaitu, empat pasien diperlukan penambahan antidiabetik oral, dua pasien perlu dilakukan peningkatan dosis insulin, dan satu pasien mengalami perubahan terapi.³³ Hiperglikemi yang terjadi pada pasien-pasien dalam studi ini didefinisikan berdasarkan nilai HbA1C setelah tiga bulan pengobatan, kadar gula darah puasa, dan kadar gula darah 2 jam setelah makan. Pada pasien-pasien yang dicurigai mengalami hiperglikemi akibat interaksi obat, kadar HbA1C berkisar antara 7,2 - 9 % dimana nilai >6,5 % sudah dianggap sebagai DM, gula darah puasa berkisar antara 126-263 mg/dL dengan nilai normalnya adalah <100 mg/dL, kadar gula darah 2 jam setelah makan antara 155-263 mg/dL dengan nilai normal < 140 mg/dL. Adanya interaksi-interaksi diatas menunjukkan perlunya pemantauan kadar gula darah akibat interaksi obat sehingga kemaknaan klinis akibat interaksi dapat dinilai.

5.4.2 Hipertensi

Terdapat empat pasien mengalami efek samping berupa hipertensi yang dicurigai akibat interaksi obat. Dua pasien mengalami efek samping yang dicurigai akibat interaksi antara takrolimus dengan diltiazem serta takrolimus dengan omeprazol. Tekanan darah kedua pasien masing-masing adalah 150/80 dan 143/88 mmHg, yang diukur setelah mengkonsumsi obat tersebut selama tiga bulan. Mekanisme kedua interaksi tersebut sama yaitu melalui penghambatan enzim CYP3A oleh diltiazem dan omeprazole sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi takrolimus. Hal ini meningkatkan risiko efek samping takrolimus seperti hipertensi. Berdasarkan literatur, efek samping tersebut dapat terjadi pada 50% pasien yang mendapatkan obat takrolimus. Hal ini didukung oleh studi *in-vivo* dari Chiasson, dkk (2011) yang meneliti efek takrolimus pada *wild-type mice* dengan dosis 1 atau 10 mg/kg/hari. Hasil studi tersebut adalah tekanan darah secara signifikan lebih tinggi pada tikus yang menerima takrolimus pada hari ke-7 dibandingkan hari ke-0. Responsnya bersifat *concentration-dependent*, yang mana pemberian konsentrasi takrolimus tertinggi (10 mg/kg/hari) menghasilkan kenaikan tekanan darah sistolik sebanyak 40-50 mmHg.⁵⁷

Interaksi lainnya yang dapat menyebabkan hipertensi adalah asam mefenamat dengan valsartan dan asam asetilsalisilat dengan bisoprolol yang dialami masing-masing oleh satu pasien pada studi ini. Hasil pengukuran tekanan darah pasien setelah pemberian kedua obat tersebut, adalah 150/85 dan 167/70 mmHg. Mekanisme interaksinya sama yaitu, NSAID dapat menurunkan efek antihipertensi dari ARB atau beta bloker dengan cara menurunkan produksi prostaglandin ginjal, sehingga menyebabkan tidak tercapainya target terapi antihipertensi. Hal tersebut sesuai dengan studi di Belanda tahun 2015 yang meneliti interaksi antara NSAID dengan anti-hipertensi (ACE-I, ARB, beta-bloker, dan diuretik) pada 112 pasien rawat jalan. Hasil dari studi tersebut adalah setelah pemberian NSAID selama dua minggu, lebih dari 10% pasien mengalami peningkatan tekanan darah sistolik >10 mmHg sehingga mengakibatkan tekanan darah sistolik pasien menjadi >140 mmHg, dan terdapat tiga pasien dengan tekanan darah sistolik >180 mmHg. Namun pada studi tersebut, NSAID yang digunakan adalah diklofenak, ibuprofen, naproksen, meloksikam, etericoxib dan celecoxib. Pedoman tatalaksana untuk interaksi NSAID-antihipertensi menyarankan pemantauan tekanan darah sistolik sebelum dan sesudah pemberian NSAID serta perlunya pemantauan yang ketat bagi pasien yang diresepkan NSAID pada dosis tinggi.⁵⁸

5.4.3 Hiperkalemi

Efek samping berupa hiperkalemi pada studi ini dicurigai akibat dari interaksi antara valsartan dengan spironolakton. Penggunaan bersamaan antagonis reseptor angiotensin II (ARB) dan diuretik hemat kalium dapat menyebabkan peningkatan risiko hiperkalemia dan peningkatan risiko peningkatan serum kreatinin. Mekanisme yang terjadi pada interaksi ini bersifat aditif. Valsartan akan menurunkan kadar aldosteron, yang mengakibatkan retensi kalium. Hal ini akan menjadi aditif dengan efek penahan kalium dari spironolakton sehingga menyebabkan hiperkalemia. Namun, biasanya hanya terjadi jika terdapat faktor risiko lain seperti pada pasien dengan gagal jantung.³³ Studi oleh Wrenger, dkk mengenai interaksi obat antara spironolakton dengan ACE inhibitor atau ARB, mendapatkan hasil bahwa dari 44 pasien yang dianalisis, terjadi hiperkalemia pada enam pasien dengan gagal jantung yang menggunakan spironolakton dengan antagonis reseptor angiotensin II (candesartan, losartan atau telmisartan). Studi tersebut juga mengidentifikasi faktor-faktor tertentu yang dapat menyebabkan memburuknya hiperkalemia yaitu, usia lanjut, dosis spironolakton >25 mg, penurunan fungsi ginjal, dan pasien dengan DM tipe 2.⁵⁹ Pada studi ini, pasien yang dicurigai mengalami hiperkalemi akibat interaksi obat tersebut, merupakan pasien PGK stadium 4 dengan komorbid gagal jantung, usia 70 tahun dan memiliki kadar kalium 6 mmol/L yang mana nilai normal kalium adalah 3,5-5,1 mmol/L.

5.4.4 Hipotensi

Efek samping berupa hipotensi dicurigai akibat interaksi N-asetilsistein (NAC) dan nitrogliserin (NTG). Berdasarkan literatur, NAC dapat meningkatkan efek vasodilator dari NTG. Efek vasodilator NTG dimediasi melalui aktivasi enzim *cyclase guanylate* dan proses ini diyakini membutuhkan ketersediaan kelompok sulhidril bebas. Penelitian sebelumnya pada manusia telah menunjukkan bahwa donor sulhidril dari NAC meningkatkan efek vasodilator sistemik dan koroner dari NTG. Oleh sebab itu, penggunaan NAC dan NTG secara bersamaan dapat menyebabkan efek hipotensi akibat mekanisme vasodilatasi yang bersifat aditif serta peningkatan risiko sakit kepala yang diinduksi oleh nitrogliserin. Pada penelitian oleh Pasupathy, dkk (2017) yang melibatkan 112 pasien, insidens efek samping hipotensi pada kelompok yang diberikan NAC dengan NTG adalah 26%, yang mana hipotensi dinyatakan sebagai tekanan darah sistolik <90 mmHg disertai gejala yang terkait.⁶⁰ Pada studi ini, pasien yang mengalami efek samping hipotensi yang dicurigai akibat NAC dengan NTG, memiliki tekanan darah 100/57 mmHg dan keluhan subyektif yaitu pusing, setelah tiga bulan menggunakan kedua obat tersebut.

Efek samping berupa hiperglikemi, hipertensi, hiperkalemi dan hipotensi telah dinalisa menggunakan penilaian kualitas WHO-UMC. Hasil yang didapatkan untuk semua efek samping tersebut adalah *possible* yaitu belum pasti berhubungan dengan penggunaan obat (Tabel 4.6). Hal ini sesuai dengan teori Stockley yang menyatakan bahwa PIO bukan menjadi penyebab tunggal yang mampu menyebabkan efek samping terhadap pasien. Efek samping yang dirasakan pasien dapat diakibatkan oleh pengaruh dosis yang diterima, kepatuhan pasien, dan juga cara penggunaan obat yang tidak tepat sehingga dapat menimbulkan efek samping pada pasien. Sebagai contoh, efek samping berupa hiperglikemi dapat disebabkan oleh ketidakpatuhan pasien mengkonsumsi obat, adanya perubahan pola makan pasien, komorbid lain, dan intoleransi obat. Pada penelitian ini data mengenai kepatuhan pasien tidak dapat diperoleh secara akurat, namun karena seleksi subyek yang dipilih merupakan mereka yang rutin kontrol setiap bulan dalam tiga bulan berturut-turut, maka dapat dikatakan bahwa kepatuhan pasien cukup baik. Timbulnya PIO memang sulit dihindari pada pasien PGK karena pengobatan yang diberikan biasanya bersifat polifarmasi dan sudah sesuai indikasi. Namun, untuk mencegah terjadinya ESO akibat interaksi obat dapat dilakukan dengan cara monitoring ketat keadaan klinis, tanda vital dan pemeriksaan penunjang pasien. Monitoring ketat ini dapat dilakukan dengan cara melakukan pemeriksaan darah pasien yang lebih intensif, seperti dua minggu sekali atau satu bulan sekali jika curiga terdapat efek samping akibat interaksi obat. Selain monitoring, dapat dilakukan penyesuaian dosis obat dan penggantian obat yang dicurigai menimbulkan ESO. Akan tetapi semua hal tersebut harus selalu mempertimbangkan *risk-benefit* kondisi tiap pasien.

5.5 Hubungan antara variabel perancu dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat

Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara variabel penggunaan obat >10 , komorbid jantung dan DM dengan kejadian ESO yang dicurigai akibat interaksi obat (nilai $p < 0,05$). Studi oleh Saleem, dkk pada tahun 2017 di Pakistan telah meneliti hubungan variabel karakteristik dengan PIO pada pasien PGK. Hasilnya adalah terdapat hubungan yang bermakna antara usia < 60 tahun, lama rawat inap ≥ 5 hari, jumlah obat ≥ 5 dan komorbid hipertensi dengan PIO. Namun studi tersebut tidak dapat dibandingkan secara langsung dengan penelitian ini karena menilai hubungan variabel dengan PIO, bukan ESO.⁴¹ Sampai saat ini, belum ada penelitian yang menganalisis hubungan variabel tertentu atau variabel perancu dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat.

Analisis multivariat mendapatkan hasil komorbid jantung yang memiliki hubungan bermakna secara statistik dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat ($p = 0.03$). Berdasarkan studi mengenai ESO pada pasien PGK oleh Laville, dkk (2020), risiko ESO secara signifikan meningkat dengan adanya riwayat jantung, jumlah obat, riwayat AKI dan kepatuhan pasien yang buruk.⁶¹ Studi oleh Mikomangwa dkk (2020), menyatakan bahwa pasien PGK stadium 3-5 berkaitan dengan kejadian kardiovaskular yang berhubungan dengan edema, anemia, dan resorpsi tulang. Hal tersebut dikatakan dapat mempengaruhi jumlah persepsan obat diuretik, beta bloker, CCB dan kalsium karbonat.⁶²

5.6 Keterbatasan dan kelebihan penelitian

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Yang pertama adalah, data yang digunakan merupakan data sekunder sehingga bergantung pada catatan di rekam medis dan data di EHR di RSCM. Terkadang terdapat catatan yang berbeda antara data EHR dengan catatan rekam medis pasien atau catatan obat perawat, sehingga menyulitkan dalam pencatatan pengobatan yang akurat. Keterbatasan yang kedua adalah dari segi peneliti, yaitu tidak menilai lamanya pasien menderita PGK dan lamanya pasien sudah minum obat. Data-data tersebut sebenarnya dapat diperoleh dari rekam medis dan EHR walaupun agak sulit untuk mengetahui onset karena pasien biasanya kontrol di berbagai poli serta kemungkinan pencatatan yang kurang baik. Secara teoritis dikatakan semakin lama pasien menderita PGK atau minum obat maka semakin turun fungsi ginjal pasien. Hal tersebut akan mempengaruhi hasil stadium pasien PGK pada penelitian ini. Keterbatasan yang ketiga adalah tidak dapat dilakukan analisa kausalitas yang akurat antara interaksi obat dengan efek samping yang timbul. Hal ini karena penelitian ini bersifat retrospektif sehingga banyak sekali faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kejadian efek samping akibat interaksi obat, seperti faktor dari pasien sendiri atau faktor dari luar. Keterbatasan yang keempat adalah rujukan software PIO yang digunakan. Software Micromedex memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi, namun juga memiliki keterbatasan sendiri. PIO yang diidentifikasi tidak mempertimbangkan dosis yang digunakan, frekuensi pemberian obat, rute pemberian obat dan durasi penggunaan obat. Hal-hal tersebut dapat mempengaruhi potensi interaksi obat yang terjadi.

Kelebihan dari penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama yang meneliti efek samping obat akibat interaksi obat pada pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis.

Bab 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Pada pasien PGK stadium 3-5 pre-dialisis di RSCM tahun 2019-2020:

1. Terdapat 111 jenis obat yang diresepkan dan obat yang paling sering diresepkan adalah bisoprolol (36,5%).
2. Proporsi pasien yang mendapatkan pengobatan dengan potensi interaksi obat adalah 76% (81 pasien).
3. Proporsi pasien yang mengalami ESO yang dicurigai akibat interaksi obat adalah 28% (23 pasien). ESO tersebut berupa hiperglikemi, hipertensi, hiperkalemi dan hipotensi.
4. Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara variabel perancu yaitu, jumlah obat, komorbid jantung dan DM dengan ESO akibat interaksi obat. Hasil multivariat mendapatkan hanya komorbid jantung yang memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan ESO akibat interaksi obat ($p = 0,03$).

6.2 Saran

1. Saran untuk penelitian selanjutnya adalah perlu dilakukan penelitian secara prospektif sehingga dapat melakukan anamnesis langsung ke pasien sehingga kemaknaan klinis tiap interaksi obat serta analisis kausalitas ESO dapat dinilai secara lebih akurat.
2. Saran untuk klinisi adalah perlu dilakukan monitoring ketat yang bersifat rutin pada pasien yang memiliki PIO sehingga efek samping dapat dicegah.
3. Saran untuk RSCM sebagai tempat penelitian adalah ketaatan dalam pengisian *summary list* untuk rawat jalan yang perlu ditingkatkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017;7:1-59.
2. Kemenkes RI. Situasi Penyakit Ginjal Kronis. Infodatin. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI : Jakarta 2017.
3. Hill N, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. . *PLoS One*. 2016;11(7).
4. Wells B, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. *Pharmacotherapy Handbook*. Ninth Edition. New York: McGraw Hill. 2015.
5. Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122:62-4.
6. Setiawati A. Interaksi Obat. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Instiaty, editor. *Farmakologi dan Terapi*. Badan Penerbit FKUI. 2016;Edisi 6:868-81.
7. Fasipe O, Akhideno PE, Nwaiwu O, Adelosoye AA. Assessment of prescribed medications and pattern of distribution for potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients attending the Nephrology Clinic of Lagos University teaching Hospital in Sub-Saharan West Africa. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2017;9:125-32.
8. Busca C, Farcas A, Cazau I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, Bojita M. How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24:27-33.
9. Rama M, Viswanathan G, Acharya LD, Attur RP, Reddy PN, Raghavan SV. Assessment of Drug-Drug Interactions among Renal Failure Patients of Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Indian J Pharm Sci*. 2012;74(1):63-8.
10. Rodrigues MCS, Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2016;24(e2800).
11. Alomar, MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014;22:83-94.
12. Nolin T. A Synopsis of Clinical Pharmacokinetic Alterations in Advanced CKD. *Semin Dial*. 2015;28(4):325-9.
13. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709-33.
14. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar. *Bakti Husada*. 2018.
15. Webster A, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389:1238-52.
16. Afiatin dkk TI. 11th Annual Report of Indonesian Renal Registry 2018. www.indonesianrenalregistry.org. 2019.
17. Suwitra K. Penyakit Ginjal Kronik. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editor. *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*. . Edisi VI. 2014;Jilid II:2159-65.
18. NICE Clinical Guidelines 182. Chronic Kidney Disease: Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. London: National Institute of Health and Care Excellence. 2014.

19. Fraser S, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmatic and Observational Research*. 2016;7:21-32.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(3):259-305.
21. Inker L, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-35.
22. Whelton P, Carey RM, Aronow WS, et al. . 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. . *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):127-248.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
24. Bilo H, Coentrão L, Couchoud C, et al. Guideline Development Group. Clinical practice guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(suppl 2):ii1-ii142.
25. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
28. Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese herbal medicine. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1605-11.
29. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):238-46.
30. James P, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 311(5):507-20.
31. Inker L, Grams ME, Levey AS, et al. CKD Prognosis Consortium. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):206-17.
32. Horn J. Important drug interactions & their mechanisms. Dalam: Katzung BG, Trevor AJ, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. . McGraw-Hill Education. 2016;Edisi 13:1118-31.
33. Baxter K. *Stockley's Drug Interaction*. Pharmaceutical Press. 2010;9th Edition.
34. Drugs.com. 2016. Interaction Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html, .
35. Noviani N, Nurilawati V. *Interaksi Obat*. Dalam: *Farmakologi*. Kementerian Kesehatan RI. Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan. Badan Pengembangan dan Pemberdayaan SDM Kesehatan. 2017.

36. Badan Pengawas Obat dan Makanan dan Japan International Cooperation Agency. Modul Farmakovigilans: Untuk Tenaga Profesional Kesehatan. Proyek “ Ensuring Drug and Food Safety.” 2020.
37. Chang Y, Huang SK, Tao P, Chien CW. Population-based study on the association between acute renal failure (ARF) and the duration of polypharmacy. *BMC Nephrol.* 2012;13-96.
38. Skvrce N, Šarinić VM, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatia Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J.* 2011;52:604-14.
39. Sommer J, Seeling A , Rupprecht H. Adverse Drug Events in Patients with Chronic Kidney Disease Associated with Multiple Drug Interactions and Polypharmacy. *Drugs & Aging.* 2020;37:359-72.
40. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-5. Sagung Seto. 2014.
41. Saleem A, Masood I, Khan TM. Clinical relevancy and determinants of potential drug-drug interactions in chronic kidney disease patients: results from a retrospective analysis. *Integrated Pharmacy Research and Practice.* 2017;6:71-7.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2021.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System—United States. 2020.
44. Santos-Díaz G, Pérez-Pico AM, Suárez-Santisteban MÁ, García-Bernalt V, Mayordomo R, Dorado P. Prevalence of Potential Drug–Drug Interaction Risk among Chronic Kidney Disease Patients in a Spanish Hospital. *Pharmaceutics.* 2020;12(8):713.
45. Olumuyiwa J, Akinwumi A, Ademola O, Oluwole B, Ibiene E. Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients in south-western Nigeria. *Nigerian Postgraduate Medical Journal.* 2017;24(2):88-92.
46. Tomiyama H, Yamashina A. Beta-Blockers in the Management of Hypertension and/or Chronic Kidney Disease. *International Journal of Hypertension.* 2014;2014:919256.
47. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2010;5(8):1388-93.
48. Meriyani H, Sartikawati NKA, Putra IMAS. Pengaruh penggunaan antianemia terhadap kadar hemoglobin pasien gagal ginjal kronik. *Jurnal Ilmiah Medicamento.* 2019;5(2):105-10.
49. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine.* 2015;13(74).
50. Marquito A, Fernandes NMS, Colugnati FAB, Paula RB. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2014;36(1):26-34.
51. Wulandari N, Fitrianti M, Ningsih NY. Potential Drug-Drug Interaction and Actual Adverse Event in Hospitalized Geriatric Patients with Chronic Kidney Disease. *International Conference on Pharmaceutical Research and Practice Universitas Islam Indonesia.* 2018.
52. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Tountas C, Raptis S, Newsholme EA. Furosemide decreases the sensitivity of glucose transport to insulin in skeletal muscle in vitro. *Eur J Endocrinol.* 1998;139(1):118-22.

53. Hammad MA, Tangiisuran B, Kharshid AM, Abdul-Aziz N, Hassan Y, Aziz NA, et al. Drug-drug Interaction-related Uncontrolled Glycemia. *J Pharm Bioallied Sci.* 2017;9(4):221-8.
54. Bisoprolol Fumarate Clinical Pharmacology Drug Monograph. 2021.
55. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69-83.
56. Chakraborty R, Hamilton RJ. Calcium Channel Blocker Toxicity. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
57. Chiasson VL TD, Young KJ, Chatterjee P, Banes-Berceli AK, Mitchel BM. Fk506 Binding Protein 12 Deficiency in Endothelial and Hematopoietic Cells Decreases Regulatory T Cells and Causes Hypertension. *Hypertension.* 2011;57:1167-75.
58. Floor-Schreudering A, De Smet PA, Buurma H, Kramers C, Tromp PC, Belitser SV, et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(1):91-9.
59. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KH. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ.* 2003;327:147-9.
60. Pasupathy S, Tavella R, Grover S, Raman B, Procter NEK, Du YT, et al. Early Use of N-acetylcysteine With Nitrate Therapy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Reduces Myocardial Infarct Size (the NACIAM Trial [N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction]). *Circulation.* 2017;136:894-903.
61. Laville SM, Gras-Champel V, Moragny J, Metzger M, Jacquelinet C, Combe C, et al. Adverse Drug Reactions in Patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2020;15(8):1090-102.
62. Mikomangwa W, Malifa JE, Mlyuka H, Mutagonda R, Kilonzi M, Kibanga W, et al. Potential drug-drug interactions among patients with chronic kidney disease admitted at National Hospital: a retrospective study in Tanzania. *Research Square.* 2020.

Lampiran 1. Frekuensi Distribusi Peresepan Obat

Nama Obat	Frekuensi Peresepan dalam 3 bulan (318 resep)	%
CCB		
Amlodipin	63	19,81
Diltiazem	16	5,03
Nifedipin	66	20,75
ACE-Inhibitor		
Lisinopril	2	0,63
Ramipril	45	14,15
ARB		
Candesartan	63	19,81
Irbesartan	19	5,97
Telmisartan	12	3,77
Valsartan	47	14,78
Beta Bloker		
Bisoprolol	116	36,48
Carvedilol	5	1,57
Propranolol	8	2,52
Alfa bloker		
Tamsulosin	41	21,89
Terazosin	2	0,63
Diuretik		
Furosemid	53	16,67
Spironolakton	29	9,12
Hidroklorotiazid	4	1,26
Nitrat		
Isosorbid Dinitrat	6	1,89
Nitrogliserin	33	10,38
Sulfonilurea		
Gliclazid	11	3,46
Glimepirid	9	2,83
Gliquidon	52	16,35
Biguanid		
Metformin	22	6,92
Tiazolidinedion		
Pioglitazon	12	3,77
Inhibitor alfa glukosidase		
Acarbose	16	5,03
Insulin		
Aspart	45	14,15
Detemir	13	4,09
Glargin	34	10,69
Glulisine	3	0,94
Lispro	4	1,26
Statin		
Atorvastatin	75	23,58
Simvastatin	45	14,15
Asam Fibrat		
Fenofibrat	10	3,14
Vitamin dan Mineral		
Vitamin B kompleks	16	5,03
Vitamin B12	96	30,19
Vitamin B6	44	13,84
Kalsitriol	7	2,2
Kalsium Polystyrene sulfonat	16	5,03

Nama Obat	Frekuensi Pereseapan dalam 3 bulan (318 resep)	%
Kalsium Laktat	2	0,63
Kalium Klorida	14	4,4
Natrium Bikarbonat	62	19,5
Pengikat Fosfat		
Kalsium karbonat	37	11,64
Antianemia		
Asam folat	75	23,58
Ferrous sulfat	1	0,31
Antikoagulan		
Warfarin	13	4,09
Antitrombotik		
Aspirin/Asam asetilsalisilat	61	19,18
Klopidogrel	36	11,32
Cilostazol	13	4,09
Antidepresan		
Sertralin	6	1,89
Antikonvulsan		
Gabapentin	39	12,26
Topiramat	3	0,94
Benzodiazepin		
Diazepam	3	0,94
Clobazam	2	0,63
Alprazolam	2	0,63
Antiparkinson		
Levodopa + Benserazid	4	1,26
Benserazid	2	0,63
Triheksifenidil	3	0,94
Antibiotik		
Amoxicilin	1	0,31
Cefixime	1	0,31
Co-trimoxazole	3	0,94
Azithromycin	1	0,31
Ciprofloksasin	2	0,63
R/H (Rifampisin/Isoniazid)	6	1,89
Z/E (Pirazinamid/Etambutol)	3	0,94
Penghambat Pompa Proton		
Lansoprazol	72	22,64
Omeprazol	35	11,01
Antivirus		
Tenofovir	20	6,29
Telbivudine	3	0,94
Nevirapine	9	2,83
Lamivudine	12	3,77
Efavirenz	3	0,94
NSAID		
Ibuprofen	3	0,94
Na Diklofenak	13	4,09
Asam Mefenamat	2	0,63
Antihistamin		
Hidroksizin	1	0,31
Ranitidine	2	0,63
Cetirizine	9	2,83
Loratadine	7	2,2
Betahistine	3	0,94
Asetilkolinesterase inhibitor		
Donepezil	10	3,14
Lain-Lain		
Acetaminofen/PCT	46	14,47

Nama Obat	Frekuensi Pereseapan dalam 3 bulan (318 resep)	%
Sukralfat	46	14,47
Dutasterid	29	9,12
Klonidin	25	7,56
Lactulosa	19	5,97
N-Asetil-Sistein (NAC)	17	5,35
Mesalazin	14	4,4
Metilprednisolon	14	4,4
Asam Mikofenolat	13	4,09
Takrolimus	13	4,09
Domperidon	10	3,14
Laxadine	7	2,2
Mikofenolat Mofetil	7	2,2
Anastrozole	5	1,57
Asam Ursodeoksikolat	5	1,57
Levotiroksin	5	1,57
Pramipexole	5	1,57
Risedronat	5	1,57
Hidroksiklorokuin	4	1,26
Beraprost	3	0,94
Bromokriptin	3	0,94
Deferiprone	3	0,94
Imatinib	3	0,94
Siklosporin	3	0,94
Codein	2	0,63
Digoxin	2	0,63
Metimazole	2	0,63
Attal pugite	1	0,31
Bisacodyl	1	0,31
Metotreksat	1	0,31

Lampiran 2. Data Potensi Interaksi Obat (*Software Micromedex*)

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
1	Bisoprolol	Insulin	Beta bloker menghambat reseptor beta-2 pada sel islet pankreas sehingga sekresi insulin berkurang	Hipoglikemia atau hiperglikemia Dapat menutupi gejala hipoglikemia	15 (14,2)	Moderat
2	Lansoprazol	Sukralfat	Sukralfat mengganggu absorpsi lansoprazole	Mengakibatkan berkurangnya kadar lansoprazole di dalam tubuh	15 (14,2)	Minor
3	Asam asetilsalisilat	Bisoprolol	NSAID menurunkan efek beta bloker akibat penurunan sintesis prostaglandin ginjal	Dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah (efek anti hipertensi tidak tercapai)	14 (13,2)	Moderat
4	Clopidogrel	Lansoprazol	PPI dapat menyebabkan terjadinya penurunan efek antiplatelet dari clopidogrel akibat penghambatan enzim CYP2C19	Berkurangnya efek antiplatelet	10 (9,4)	Mayor
5	Amlodipin	Simvastatin	Penghambatan enzim CYP3A4 oleh Amlodipin	Dapat terjadi peningkatan konsentrasi simvastatin sehingga meningkatkan risiko miopati dan rabdomiolisis	9 (8,5)	Mayor
6	Asam asetilsalisilat (Aspirin)	Furosemid	NSAID menurunkan efek diuretik akibat penurunan sintesis prostaglandin ginjal	Dapat menyebabkan penurunan efektivitas furosemid	9 (8,5)	Mayor
7	Bisoprolol	Tamsulosin	Bisoprolol dapat meningkatkan aktivitas ortostatik tamsulosin	Peningkatan risiko hipotensi	9 (8,5)	Moderat

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
8	Asam asetilsalisilat	Nitroglicerin	Penurunan klirens nitroglicerin	Asam asetilsalisilat dapat meningkatkan konsentrasi nitroglicerin → peningkatan efek antihipertensi	9 (8,5)	Moderat
9	Asam asetilsalisilat	Insulin	Salisilat dapat mempengaruhi regulasi glukosa seperti peningkatan sekresi insulin dan peningkatan sensitivitas insulin	Dapat meningkatkan risiko hipoglikemia	9 (8,5)	Moderat
10	Furosemid	Insulin	Penurunan sensitivitas glukosa terhadap insulin pada otot rangka melalui hambatan transportasi glukosa	Peningkatan risiko hiperglikemia	9 (8,5)	Moderat
11	Bisoprolol	Klonidin	Tidak diketahui	Peningkatan risiko bradikardia sinus; respon withdrawal clonidine yang berlebihan (hipertensi akut)	8 (7,6)	Mayor
12	Insulin	Ramipril	Tidak diketahui	Dapat mengakibatkan peningkatan risiko hipoglikemia	8 (7,6)	Moderat
13	Clopidogrel	Atorvastatin	Kompetisi dengan metabolisme yang dimediasi CYP 3A4 dan penghambatan transportasi eflux P-glikoprotein CPG oleh statin yang dimetabolisme CYP3A4	Penggunaan CPG dan statin yang dimetabolisme CYP3A4 secara bersamaan dapat mengakibatkan penurunan pembentukan metabolit aktif CPG yang mengakibatkan reaktivitas trombosit yang tinggi pada pengobatan	7 (6,6)	Moderat
14	Furosemid	Ramipril	vasodilatasi dan deplesi volume intravaskular relatif.	Penggunaan ACEI dan diuretik loop secara bersamaan dapat menyebabkan hipotensi postural (dosis pertama)	7 (6,6)	Moderat
15	Aspirin	Clopidogrel	Efek aditif	Penggunaan aspirin dan CPG secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan	6 (5,7)	Mayor
16	Aspirin	Spirolakton	Penurunan sintesis prostaglandin ginjal	Penggunaan bersama NSAID dan diuretik hemat kalium dapat menyebabkan penurunan efektivitas	6 (5,7)	Mayor

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
				diuretik, hiperkalemia, atau kemungkinan nefrotoksisitas.		
17	Candesartan	Insulin	Tidak diketahui	penggunaan bersamaan ARB dan insulin dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	6 (5,7)	Moderat
18	Valsartan	Insulin	Tidak diketahui	penggunaan bersamaan ARB dan insulin dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	6 (5,7)	Moderat
19	Furosemid	Sukralfat	Tidak diketahui	Dapat mengakibatkan penurunan efek antihipertensi dan efek natriuretik dari furosemide	6 (5,7)	Moderat
20	Aspirin	Ramipril	penghambatan sintesis PG	Dapat mengakibatkan penurunan efektivitas ramipril	6 (5,7)	Moderat
21	Aspirin	Na/Sodium Bikarbonat	peningkatan klirens ginjal dan penurunan penyerapan (karena peningkatan pH urin)	Penggunaan aspirin dan aluminium, kalsium atau produk yang mengandung magnesium secara bersamaan dapat mengakibatkan penurunan efektivitas salisilat.	6 (5,7)	Moderat
22	Allopurinol	Warfarin	Penghambatan metabolisme antikoagulan yang dimediasi CYP1A2 oleh allopurinol.	Penggunaan allopurinol dan antikoagulan turunan kumarin secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan INR	5 (4,7)	Mayor
23	Clopidogrel	Simvastatin	kompetisi dengan metabolisme yang dimediasi CYP 3A4 dan penghambatan transportasi eflux P-glikoprotein CPG oleh statin yang dimetabolisme CYP3A4	Penggunaan statin CPG dan CYP3A4 yang dimetabolisme secara bersamaan dapat mengakibatkan penurunan pembentukan metabolit aktif CPG yang mengakibatkan reaktivitas trombosit yang tinggi selama pengobatan	5 (4,7)	Moderat
24	Atorvastatin	Fenofibrat	Risiko aditif miopati	Dapat mengakibatkan peningkatan risiko miopati atau rhabdomyolisis	4 (3,8)	Mayor
25	Clopidogrel	Nifedipin	Penghambatan aktivasi clopidogrel yang dimediasi CYP3A4 oleh nifedipine	Dapat mengakibatkan penurunan efek antiplatelet dan peningkatan risiko kejadian trombotik	4 (3,8)	Mayor

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
26	Klonidin	Insulin	Tidak diketahui	Dapat menyebabkan hipoglikemia atau hiperglikemia	4 (3,8)	Moderat
27	Fenofibrate	Insulin	Tidak diketahui	Penggunaan bersama fibrat dan insulin atau pramlintide dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	4 (3,8)	Moderat
28	Candesartan	Spironolaton	Hiperkalemia yang bersifat aditif	Penggunaan bersama candesartan dan diuretik hemat kalium dapat menyebabkan peningkatan risiko hiperkalemia	4 (3,8)	Moderat
29	Ferrous sulfat	Na Bikarbonat	perubahan pH lambung	Penggunaan obat yang mengandung besi dan aluminium, kalsium atau magnesium secara bersamaan dapat mengakibatkan penurunan efektivitas zat besi	4 (3,8)	Minor
30	Aspirin	Acarbose	Peningkatan efikasi obat hipoglikemik oral	penggunaan bersamaan aspirin dan obat hipoglikemik oral dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	3 (2,8)	Mayor
31	Asam asetilsalisilat	Carvedilol	Penurunan produksi prostaglandin ginjal	Penggunaan beta adrenergic blocker dan NSAID secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah	3 (2,8)	Moderat
32	Insulin	Metformin	Perubahan metabolisme glukosa	Penggunaan insulin atau pramlintide secara bersamaan dan agen antidiabetik oral dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	3 (2,8)	Moderat
33	Lansoprazol	Warfarin	Tidak diketahui	Dapat mengakibatkan peningkatan nilai serum INR dan potensiasi efek antikoagulan	3 (2,8)	Moderat
34	Valsartan	Spironolakton	Hiperkalemia yang bersifat aditif	Penggunaan bersamaan valsartan dan diuretik hemat kalium dapat menyebabkan peningkatan risiko hiperkalemia dan peningkatan risiko peningkatan kreatinin serum pada pasien gagal jantung.	3 (2,8)	Moderat

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
35	Kalsium karbonat	Levotiroksin	Pembentukan kelat yang tidak larut	Penggunaan bersamaan kalsium karbonat dan levotiroksin dapat menyebabkan penurunan penyerapan levotiroksin	3 (2,8)	Moderat
36	Amlodipin	Clopidogrel	Penghambatan aktivasi clopidogrel yang dimediasi CYP3A oleh amlodipine	Dapat mengakibatkan penurunan efek antiplatelet dan peningkatan risiko kejadian trombotik	2 (1,9)	Mayor
37	Bisoprolol	Diltiazem	Efek CV aditif yang distimulasi adrenergik alfa, penurunan metabolisme beberapa beta blocker	Peningkatan risiko hipotensi, bradikardia, gangguan konduksi AV	2 (1,9)	Mayor
38	Diltiazem	Tacrolimus	Penghambatan metabolisme tacrolimus yang dimediasi CYP3A	Penggunaan tacrolimus secara bersamaan dan inhibitor CYP3A ringan/ sedang dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi tacrolimus dan peningkatan risiko toksisitas	2 (1,9)	Mayor
39	Isoniazid	Rifampisin	Peningkatan metabolisme isoniazid	Dapat mengakibatkan penurunan efek antihipertensi dan natriuretik furosemide	2 (1,9)	Mayor
40	Aspirin	Metformin	Peningkatan efektivitas obat hipoglikemik oral	Penggunaan aspirin dan hipoglikemik oral secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	2 (1,9)	Mayor
41	Aspirin	Warfarin	Efek aditif	Penggunaan warfarin dan agen antiplatelet secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan	2 (1,9)	Mayor
42	Nifedipin	Pioglitazon	induksi metabolisme nifedipin yang dimediasi CYP3A4	Penggunaan bersama nifedipin dan penginduksi CYP 3A4 dapat mengakibatkan penurunan paparan nifedipine	2 (1,9)	Mayor
43	Cilostazol	Lansoprazol	Penghambatan metabolisme cilostazol yang dimediasi CYP 2C19	Penggunaan bersamaan cilostazol dan inhibitor CYP2C19 tertentu dapat menyebabkan peningkatan paparan cilostazol	2 (1,9)	Mayor

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
44	Candesartan	Ramipril	Blokade ganda sistem renin-angiotensin-aldosteron	Penggunaan bersamaan ACE inh dan ARB dapat menyebabkan peningkatan risiko efek samping (yaitu hipotensi, sinkop, hiperkalemia, perubahan fungsi ginjal, gagal ginjal akut)	2 (1,9)	Mayor
45	Bisoprolol	Metformin	perubahan metabolisme glukosa dan blokade beta	Penggunaan bersama agen antidiabetes dan beta-adrenergik blocker dapat menyebabkan hipoglikemia atau hiperglikemia; penurunan gejala hipoglikemia	2 (1,9)	Moderat
46	Telmisartan	Insulin	Tidak diketahui	penggunaan bersamaan ARB dan insulin dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	2 (1,9)	Moderat
47	Insulin	Glimepirid	Perubahan metabolisme glukosa	penggunaan bersamaan ARB dan insulin dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	2 (1,9)	Moderat
48	Omeprazol	Risedronat	peningkatan pH lambung yang menghasilkan pelepasan produk salut enterik yang lebih cepat	Penggunaan omeprazol dan risedronate secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan bioavailabilitas risedronate	2 (1,9)	Moderat
49	Acetaminophen	Warfarin	Penghambatan metabolisme warfarin atau gangguan pembentukan faktor pembekuan	Penggunaan asetaminofen dan warfarin secara bersamaan dapat meningkatkan risiko perdarahan	2 (1,9)	Moderat
50	Sukralfat	Warfarin	Penurunan penyerapan warfarin	Dapat mengakibatkan penurunan efektivitas warfarin	2 (1,9)	Moderat
51	Cilostazol	Simvastatin	penghambatan metabolisme simvastatin yang dimediasi CYP3A oleh cilostazol	Penggunaan cilostazol dan simvastation secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan paparan simvastatin	2 (1,9)	Moderat
52	Kalsium karbonat	Sukralfat	Penurunan kemampuan sukralfat untuk mengikat ulkus	Penurunan efektivitas sukralfat	2 (1,9)	Minor
53	Klonidin	Diltiazem	Tidak diketahui	Peningkatan insiden bradikardia sinus	1 (0,9)	Mayor

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
54	Siklosporin	Asam Mikofenolat (Myfortic)	Penghambatan resirkulasi enterohepatik asam mikofenolat	Dapat mengakibatkan penurunan asam mikofenolat atau konsentrasi plasma natrium mikofenolat	1 (0,9)	Mayor
55	MMF	Omeprazol	Disolusi yang tidak sempurna dan penurunan penyerapan MMF ketika pH lambung meningkat	Penggunaan MMF dan PPI secara bersamaan dapat mengurangi paparan MPA (asam mikofenolat) yang merupakan metabolit aktif MMF.	1 (0,9)	Mayor
56	MMF	Rifampisin	Gangguan pada resirkulasi enterohepatik	Dapat mengakibatkan penurunan paparan mikofenolat dan kemungkinan dapat menurunkan efikasinya	1 (0,9)	Mayor
57	Omeprazol	Tacrolimus	penghambatan metabolisme tacrolimus yang dimediasi CYP3A4 oleh omeprazol	Dapat menyebabkan peningkatan paparan tacrolimus	1 (0,9)	Mayor
58	Rifampisin	Tacrolimus	Induksi metabolisme tacrolimus yang dimediasi CYP3A	Dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi tacrolimus dan peningkatan risiko penolakan organ.	1 (0,9)	Mayor
59	Clopidogrel	Omeprazol	Penurunan penghambatan agregasi platelet clopidogrel oleh lansoprazole	Dapat mengakibatkan berkurangnya aktivitas antipaltelet	1 (0,9)	Mayor
60	Aspirin	Digoksin	Penurunan GFR atau sekresi tubulus dapat mengganggu ekskresi digoksin	Penggunaan NSAID dan digoxin secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi serum digoxin; waktu paruh digoksin yang memanjang	1 (0,9)	Mayor
61	Aspirin	Glimepirid	Peningkatan efektivitas agen hipoglikemik oral	Penggunaan aspirin dan hipoglikemik oral secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	1 (0,9)	Mayor
62	Atorvastatin	Digoksin	Tidak diketahui	Penggunaan atorvastatin dan digoxin secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi digoxin dalam plasma	1 (0,9)	Mayor
63	Digoxin	Na/Sodium Bikarbonat	Penurunan absorpsi digoksin	Penggunaan digoxin dan antasida oral secara bersamaan dapat menyebabkan penurunan kadar digoxin	1 (0,9)	Mayor

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
64	Fenofibrate	Warfarin	Efek aditif antikoagulasi	Penggunaan fenofibrate dan antikoagulan secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan efek antikoagulan dan perpanjangan PT/INR	1 (0,9)	Mayor
65	Ibuprofen	Mesalamin	Efek aditif pada hemostasis	Penggunaan bersamaan ibuprofen dan NSAID dan Salisilat dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan.	1 (0,9)	Mayor
66	Aspirin	Tenofovir	Penurunan ekskresi renal dari tenofovir	Penggunaan tenofovir dan NSAID secara bersamaan dapat meningkatkan risiko gagal ginjal akut.	1 (0,9)	Mayor
67	CPG	Sertralin	Tidak diketahui	Penggunaan sertraline dan agen antiplatelet secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan.	1 (0,9)	Mayor
68	CPG	Na Diklofenak	Efek aditif pada hemostasis	Penggunaan bersama agen antiplatelet dan NSAID dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan.	1 (0,9)	Mayor
69	Na Diklofenak	Spirolakton	Penurunan sintesis prostaglandin ginjal	Penggunaan bersama NSAID dan diuretik hemat kalium dapat menyebabkan penurunan efektivitas diuretik, hiperkalemia, atau kemungkinan nefrotoksisitas.	1 (0,9)	Mayor
70	Gabapentin	Topiramate	Depresi SSP aditif	Penggunaan gabapentin dan depresan SSP secara bersamaan dapat menyebabkan depresi pernapasan	1 (0,9)	Mayor
71	MTX	Omeprazol	Penghambatan H ⁺ , K ⁺ -ATPase di ginjal oleh omeprazole yang memblokir sekresi aktif MTX	Penggunaan bersamaan MTX dan omeprazol dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi MTX serta metabolitnya dan peningkatan risiko toksisitas MTX	1 (0,9)	Mayor
72	Alprazolam	Cetirizin	Depresi SSP aditif	Penggunaan cetirizine dan depresan SSP secara bersamaan dapat meningkatkan risiko depresi SSP.	1 (0,9)	Mayor
73	CPG	Warfarin	Efek aditif	penggunaan bersamaan warfarin dan agen antiplatelet dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan.	1 (0,9)	Mayor

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
74	Cilostazol	Clopidogrel	Efek aditif	Penggunaan bersamaan cilostazol dan agen antiplatelet tertentu dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan.	1 (0,9)	Mayor
75	Aspirin	Hidrokloroti azid	Penurunan produksi prostaglandin ginjal	Penggunaan bersamaan dari NSAIDS dan DIURETIKA THIAZID dapat mengakibatkan penurunan efektivitas diuretik dan kemungkinan nefrotoksisitas.	1 (0,9)	Mayor
76	Carvedilol	Diltiazem	Efek CV aditif, penurunan metabolisme beberapa beta blocker	peningkatan risiko hipotensi, bradikardi, kelainan konduksi AV	1 (0,9)	Mayor
77	CPG	Rifampisin	Induksi metabolisme CPG yang dimediasi CYP2C19 menjadi metabolit aktif	Penggunaan bersamaan dari CPG dan penginduksi CYPCYP2C19 yang kuat dapat menyebabkan peningkatan paparan metabolit aktif clopidogrel dan peningkatan penghambatan trombosit	1 (0,9)	Mayor
78	Pirazinamid	Rifampisin	Tidak diketahui	Dapat mengakibatkan cedera hati yang parah	1 (0,9)	Mayor
79	Ramipril	Spironolaktin	peningkatan retensi kalium sekunder untuk menurunkan kadar aldosteron	Dapat menyebabkan hiperkalemia	1 (0,9)	Mayor
80	Cetirizin	Kodein	Depresi SSP aditif	Penggunaan cetirizine dan depresan SSP secara bersamaan dapat meningkatkan risiko depresi SSP	1 (0,9)	Mayor
81	Codein Sulfat	Gabapentin	Depresi SSP aditif	Penggunaan gabapentin dan depresan SSP secara bersamaan dapat menyebabkan depresi pernapasan	1 (0,9)	Mayor
82	Propranolol	Insulin	perubahan metabolisme glukosa dan blokade beta	Penggunaan bersama agen antidiabetes dan beta-adrenergik blocker dapat menyebabkan hipoglikemia atau hiperglikemia; penurunan gejala hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
83	Bisoprolol	Glimepirid	perubahan metabolisme glukosa dan blokade beta	Penggunaan bersama agen antidiabetes dan beta-adrenergik blocker dapat menyebabkan hipoglikemia atau hiperglikemia; penurunan gejala hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
84	Carvedilol	Insulin	perubahan metabolisme glukosa dan blokade beta	Penggunaan bersama agen antidiabetes dan beta-adrenergik blocker dapat menyebabkan hipoglikemia atau hiperglikemia; penurunan gejala hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
85	Irbesartan	Insulin	Tidak diketahui	penggunaan bersamaan ARB dan insulin dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
86	Diltiazem	Metilprednisolon	penghambatan metabolisme MP yang dimediasi CYP P450 3A4	Penggunaan diltiazem dan MP secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma MP dan peningkatan efek penekan adrenal.	1 (0,9)	Moderat
87	Siklosporin	Metilprednisolon	saling menghambat metabolisme	Dapat menyebabkan toksisitas siklosporin dan kelebihan steroid	1 (0,9)	Moderat
88	Metilprednisolon	Rifampisin	Induksi metabolisme hati	Dapat mengakibatkan penurunan efektivitas MP	1 (0,9)	Moderat
89	Omeprazol	Rifampisin	induksi metabolisme omeprazol yang dimediasi CYP 2C19 dan CYP 3A4 oleh rifampisin	Dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi plasma omeprazol	1 (0,9)	Moderat
90	Bisoprolol	Metimazol	Perubahan dari keadaan tiroid ke eutiroid dapat mengubah klirens menghambat beta-adrenergik.	Dapat mengakibatkan perubahan metabolisme dari beta adrenergik blocker	1 (0,9)	Moderat
91	Omeprazol	Propranolol	Penghambatan metabolisme propranolol yang dimediasi CYP2C19	Penggunaan propranolol dan inhibitor CYP2C19 tertentu secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan paparan propranolol	1 (0,9)	Moderat

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
92	Omeprazol	Propranolol	Penghambatan metabolisme propranolol yang dimediasi CYP2C19	Penggunaan propranolol dan inhibitor CYP2C19 tertentu secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan paparan propranolol	1 (0,9)	Moderat
93	Aspirin	Lisinopril	penghambatan sintesis PG	Dapat mengakibatkan penurunan efektivitas ramipril	1 (0,9)	Moderat
94	Levodopa	Piridoksin	Peningkatan metabolisme Levodopa	Penggunaan piridoksin dan levodopa secara bersamaan dapat menyebabkan penurunan efektivitas levodopa	1 (0,9)	Moderat
95	Bisoprolol	Digoksin	Efek aditif pada konduksi AV node	penggunaan bersamaan beta adrenergic blocker dan glikosida digitalis dapat mengakibatkan peningkatan risiko bradikardia dan kemungkinan toksisitas glikosida digitalis	1 (0,9)	Moderat
96	Digoxin	Metformin	Tidak diketahui	Penggunaan digoxin dan metformin secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi digoxin.	1 (0,9)	Moderat
97	Insulin	Acarbose	Perubahan metabolisme glukosa	Penggunaan insulin atau pramlintide secara bersamaan dan agen antidiabetik oral dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
98	Asetilsistein	Nitrogliserin	Efek vasodilatasi aditif	Penggunaan asetilsistein dan nitrogliserin secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan hipotensi dan sakit kepala yang diinduksi oleh nitrogliserin	1 (0,9)	Moderat
99	Acarbose	Nifedipin	Hiperglikemi yang diinduksi nifedipin	Penggunaan acarbose dan nifedipine secara bersamaan dapat menyebabkan hilangnya kontrol glukosa	1 (0,9)	Moderat
100	Acarbose	Bisoprolol	Perubahan metabolisme glukosa dan blokade beta	Penggunaan bersama obat antidiabetes dan beta-adrenergik blocker dapat menyebabkan	1 (0,9)	Moderat

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
				hipoglikemia atau hiperglikemia; penurunan gejala hipoglikemia		
101	Pioglitazon	Bisoprolol	Perubahan metabolisme glukosa dan blokade beta	Penggunaan bersama obat antidiabetes dan beta-adrenergik blocker dapat menyebabkan hipoglikemia atau hiperglikemia; penurunan gejala hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
102	Metformin	Bisoprolol	Perubahan metabolisme glukosa dan blokade beta	Penggunaan bersama obat antidiabetes dan beta-adrenergik blocker dapat menyebabkan hipoglikemia atau hiperglikemia; penurunan gejala hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
103	Acarbose	Furosemid	Perubahan metabolisme glukosa	Penggunaan bersama obat antidiabetik dan diuretik tertentu dapat menyebabkan peningkatan risiko hiperglikemia; kebutuhan insulin meningkat	1 (0,9)	Moderat
104	Aspirin	Kalsium karbonat	Peningkatan pembersihan ginjal dan penurunan penyerapan (karena peningkatan pH urin).	Penggunaan aspirin dan aluminium, kalsium atau produk yang mengandung magnesium secara bersamaan dapat mengakibatkan penurunan efektivitas salisilat	1 (0,9)	Moderat
105	Bisoprolol	Na Diklofenak	Penurunan produksi prostaglandin ginjal	Penggunaan beta adrenergic blocker dan NSAID secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah	1 (0,9)	Moderat
106	Candesartan	Na Diklofenak	Efek aditif pada fungsi ginjal; penurunan produksi PG ginjal	Penggunaan bersamaan ACE inhibitor dan penghambat reseptor angiotensin dan NSAID dapat menyebabkan disfungsi ginjal dan/atau peningkatan tekanan darah.	1 (0,9)	Moderat
107	Atorvastatin	Pioglitazon	Tidak diketahui	Penggunaan atorvastatin dan pioglitazone secara bersamaan dapat menyebabkan penurunan konsentrasi serum pioglitazone	1 (0,9)	Moderat

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
108	Kalsium Karbonat	Risedronat	Pengikatan kalsium oleh risedronate	Penggunaan Kalsium dan Risedronat secara bersamaan dapat menyebabkan penurunan penyerapan risedronate	1 (0,9)	Moderat
109	Diltiazem	Dutasterid	penghambatan CYPP450 3A4 oleh diltiazem	Penggunaan dutasteride dan diltiazem secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma dutasteride	1 (0,9)	Moderat
110	Hidrokloroti azid	Pioglitazon	Perubahan glukosa metabolisme	Penggunaan bersama obat antidiabetik dan diuretik tertentu dapat menyebabkan peningkatan risiko hiperglikemia; kebutuhan insulin meningkat	1 (0,9)	Moderat
111	Hidrokloroti azid	Insulin	Perubahan glukosa metabolisme	Penggunaan bersama agen antidiabetik dan diuretik tertentu dapat menyebabkan peningkatan risiko hiperglikemia; kebutuhan insulin meningkat	1 (0,9)	Moderat
112	Furosemid	Pioglitazon	Perubahan glukosa metabolisme	Penggunaan bersama agen antidiabetik dan diuretik tertentu dapat menyebabkan peningkatan risiko hiperglikemia; kebutuhan insulin meningkat	1 (0,9)	Moderat
113	Ranitidin	Warfarin	Penurunan warfarin metabolisme	Dapat mengakibatkan peningkatan risiko perdarahan	1 (0,9)	Moderat
114	Asam mefenamat	Valsartan	efek aditif pada fungsi ginjal; penurunan produksi prostaglandin ginjal	Penggunaan ACEI dan ARB dan NSAID secara bersamaan dapat menyebabkan disfungsi ginjal dan/atau peningkatan tekanan darah	1 (0,9)	Moderat
115	Atorvastatin	Rifampisin	induksi metabolisme CYP3A4 atorvastatin oleh rifampisin; penghambatan reuptake hepatik atorvastatin yang dimediasi anion organik (OATP1B1) oleh rifampisin	Dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi atorvastatin bila diberikan secara terpisah setelah rifampisin atau peningkatan paparan atorvastatin bila diberikan bersamaan dengan rifampisin	1 (0,9)	Moderat
116	CPG	Isoniazid	penghambatan CPG yang dimediasi metabolisme	Dapat mengakibatkan penurunan aktivitas antiplatelet CPG	1 (0,9)	Moderat

No	Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi	Efek interaksi	Frekuensi dari 106 pasien (%)	Tingkat keparahan
			CYP2C19 menjadi metabolit aktif oleh isoniazif			
117	Lactulosa	Warfarin	berkurangnya penyerapan vitamin K . di usus	Penggunaan laktulosa dan warfarin secara bersamaan dapat menyebabkan peningkatan nilai serum INR dengan potensi efek antikoagulasi	1 (0,9)	Moderat
118	Glimepirid	Ramipril	Tidak diketahui	penggunaan bersamaan ACEI dan agen antidiabetes dapat mengakibatkan peningkatan risiko hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
119	Metformin	Ramipril	Tidak diketahui	penggunaan bersamaan ACEI dan agen antidiabetes dapat mengakibatkan peningkatan risiko hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
120	Pioglitazon	Ramipril	Tidak diketahui	penggunaan bersamaan ACEI dan agen antidiabetes dapat mengakibatkan peningkatan risiko hipoglikemia	1 (0,9)	Moderat
121	Potassium Chloride	Telmisartan	Retensi potassium aditif	Penggunaan bersamaan dengan penghambat reseptor kalium dan angiotensin II dapat menyebabkan hiperkalemia	1 (0,9)	Moderat
122	Kalsium	Hidroksiklorokuin	Penurunan absorpsi HCQ	penggunaan bersamaan HCQ dan antasida dan kaolin dapat mengakibatkan penurunan paparan HCQ	1 (0,9)	Moderat
123	Na /sodium karbonat	Hidroksiklorokuin	Penurunan absorpsi HCQ	penggunaan bersamaan HCQ dan antasida dan kaolin dapat mengakibatkan penurunan paparan HCQ	1 (0,9)	Moderat
124	Omeprazol	Diazepam	Penghambatan oleh omeprazole dan metabolit metabolisme diazepam.	dapat menyebabkan peningkatan diazepam dan yang berkepanjangan	1 (0,9)	Minor

Lampiran 3. Analisis SPSS bivariat hubungan variabel perancu dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat

Jenis Kelamin

Crosstab

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
Jenis Kelamin	Laki-laki	Count	16	44	60
		% within Jenis Kelamin	26.7%	73.3%	100.0%
	Perempuan	Count	7	39	46
		% within Jenis Kelamin	15.2%	84.8%	100.0%
Total		Count	23	83	106
		% within Jenis Kelamin	21.7%	78.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.009 ^a	1	.156		
Continuity Correction ^b	1.392	1	.238		
Likelihood Ratio	2.065	1	.151		
Fisher's Exact Test				.234	.118
Linear-by-Linear Association	1.990	1	.158		
N of Valid Cases	106				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.98.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis Kelamin (Laki-laki / Perempuan)	2.026	.755	5.437
For cohort ES ec IO = Ada	1.752	.787	3.903
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	.865	.711	1.052
N of Valid Cases	106		

Usia**Crosstab**

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
Range usia 2 > 65	Count	12	39	51	
	% within Range usia 2	23.5%	76.5%	100.0%	
Range usia 2 <= 65	Count	11	44	55	
	% within Range usia 2	20.0%	80.0%	100.0%	
Total	Count	23	83	106	
	% within Range usia 2	21.7%	78.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.194 ^a	1	.660		
Continuity Correction ^b	.042	1	.838		
Likelihood Ratio	.194	1	.660		
Fisher's Exact Test				.814	.418
Linear-by-Linear Association	.192	1	.661		
N of Valid Cases	106				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11.07.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Range usia 2 (> 65 / <= 65)	1.231	.488	3.103
For cohort ES ec IO = Ada	1.176	.570	2.427
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	.956	.781	1.169
N of Valid Cases	106		

Komorbid Hipertensi

Crosstab

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
Hipertensi	Ada	Count	13	56	69
		% within Hipertensi	18.8%	81.2%	100.0%
	Tidak ada	Count	10	27	37
		% within Hipertensi	27.0%	73.0%	100.0%
Total	Count		23	83	106
	% within Hipertensi		21.7%	78.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.950 ^a	1	.330		
Continuity Correction ^b	.529	1	.467		
Likelihood Ratio	.929	1	.335		
Fisher's Exact Test				.335	.232
Linear-by-Linear Association	.941	1	.332		
N of Valid Cases	106				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.03.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Hipertensi (Ada / Tidak ada)	.627	.244	1.610
For cohort ES ec IO = Ada	.697	.339	1.434
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	1.112	.887	1.395
N of Valid Cases	106		

Komorbid Jantung**Crosstab**

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
Jantung	Ada	Count	15	23	38
		% within Jantung	39.5%	60.5%	100.0%
	Tidak ada	Count	8	60	68
		% within Jantung	11.8%	88.2%	100.0%
Total		Count	23	83	106
		% within Jantung	21.7%	78.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	11.016 ^a	1	.001		
Continuity Correction ^b	9.446	1	.002		
Likelihood Ratio	10.646	1	.001		
Fisher's Exact Test				.001	.001
Linear-by-Linear Association	10.912	1	.001		
N of Valid Cases	106				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.25.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jantung (Ada / Tidak ada)	4.891	1.829	13.079
For cohort ES ec IO = Ada	3.355	1.568	7.180
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	.686	.523	.900
N of Valid Cases	106		

Komorbid DM**Crosstab**

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
DM	Ada	Count	19	42	61
		% within DM	31.1%	68.9%	100.0%
	Tidak ada	Count	4	41	45
		% within DM	8.9%	91.1%	100.0%
Total		Count	23	83	106
		% within DM	21.7%	78.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.552 ^a	1	.006		
Continuity Correction ^b	6.298	1	.012		
Likelihood Ratio	8.219	1	.004		
Fisher's Exact Test				.008	.005
Linear-by-Linear Association	7.480	1	.006		
N of Valid Cases	106				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.76.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for DM (Ada / Tidak ada)	4.637	1.452	14.805
For cohort ES ec IO = Ada	3.504	1.280	9.593
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	.756	.624	.916
N of Valid Cases	106		

Komorbid Dislipidemia**Crosstab**

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
Dislipidemia	Ada	Count	15	38	53
		% within Dislipidemia	28.3%	71.7%	100.0%
	Tidak ada	Count	8	45	53
		% within Dislipidemia	15.1%	84.9%	100.0%
Total		Count	23	83	106
		% within Dislipidemia	21.7%	78.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.721 ^a	1	.099		
Continuity Correction ^b	1.999	1	.157		
Likelihood Ratio	2.756	1	.097		
Fisher's Exact Test				.157	.078
Linear-by-Linear Association	2.695	1	.101		
N of Valid Cases	106				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Dislipidemia (Ada / Tidak ada)	2.220	.850	5.802
For cohort ES ec IO = Ada	1.875	.869	4.045
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	.844	.689	1.035
N of Valid Cases	106		

Komorbid Hepatitis

Crosstab

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
Hepatitis	Ada	Count	3	6	9
		% within Hepatitis	33.3%	66.7%	100.0%
	Tidak ada	Count	20	77	97
		% within Hepatitis	20.6%	79.4%	100.0%
Total		Count	23	83	106
		% within Hepatitis	21.7%	78.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.784 ^a	1	.376		
Continuity Correction ^b	.214	1	.644		
Likelihood Ratio	.713	1	.398		
Fisher's Exact Test				.404	.304
Linear-by-Linear Association	.776	1	.378		
N of Valid Cases	106				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.95.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Hepatitis (Ada / Tidak ada)	1.925	.442	8.377
For cohort ES ec IO = Ada	1.617	.593	4.408
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	.840	.523	1.348
N of Valid Cases	106		

Komorbid Hiperurisemia**Hiperurisemia * ES ec IO Crosstabulation**

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
Hiperurisemia	Ada	Count	9	29	38
		% within Hiperurisemia	23.7%	76.3%	100.0%
	Tidak ada	Count	13	55	68
		% within Hiperurisemia	19.1%	80.9%	100.0%
Total		Count	22	84	106
		% within Hiperurisemia	20.8%	79.2%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.309 ^a	1	.578		
Continuity Correction ^b	.094	1	.759		
Likelihood Ratio	.305	1	.581		
Fisher's Exact Test				.622	.375
Linear-by-Linear Association	.306	1	.580		
N of Valid Cases	106				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.89.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Hiperurisemia (Ada / Tidak ada)	1.313	.502	3.435
For cohort ES ec IO = Ada	1.239	.584	2.627
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	.944	.764	1.166
N of Valid Cases	106		

Komorbid Lain

Crosstab

			ES ec IO		Total
			Ada	Tidak Ada	
Komorbid lain	Ada	Count	20	71	91
		% within Komorbid lain	22.0%	78.0%	100.0%
	Tidak ada	Count	3	12	15
		% within Komorbid lain	20.0%	80.0%	100.0%
Total		Count	23	83	106
		% within Komorbid lain	21.7%	78.3%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.030 ^a	1	.863		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.030	1	.862		
Fisher's Exact Test				1.000	.584
Linear-by-Linear Association	.029	1	.864		
N of Valid Cases	106				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.25.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Komorbid lain (Ada / Tidak ada)	1.127	.289	4.386
For cohort ES ec IO = Ada	1.099	.372	3.248
For cohort ES ec IO = Tidak Ada	.975	.740	1.285
N of Valid Cases	106		

Lampiran 4. Analisis SPSS multivariat jenis kelamin, jumlah obat, komorbid jantung, komorbid DM dan komorbid dislipidemia dengan ESO yang dicurigai akibat interaksi obat

		Variables in the Equation					95% C.I. for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	JK(1)	.391	.560	.488	1	.485	1.479	.493	4.433
	KatJmlObat_2kategori(1)	1.040	.562	3.424	1	.064	2.829	.940	8.511
	Jantung(1)	1.197	.546	4.816	1	.028	3.312	1.137	9.649
	DM(1)	.920	.643	2.048	1	.152	2.510	.712	8.849
	Dislipidemia(1)	.643	.549	1.370	1	.242	1.902	.648	5.582
	Constant	-3.401	.737	21.273	1	.000	.033		
Step 2 ^a	KatJmlObat_2kategori(1)	1.071	.559	3.669	1	.055	2.919	.975	8.736
	Jantung(1)	1.230	.543	5.139	1	.023	3.423	1.181	9.918
	DM(1)	.965	.641	2.261	1	.133	2.624	.746	9.225
	Dislipidemia(1)	.623	.547	1.296	1	.255	1.865	.638	5.451
	Constant	-3.211	.678	22.439	1	.000	.040		
Step 3 ^a	KatJmlObat_2kategori(1)	1.086	.559	3.774	1	.052	2.962	.990	8.862
	Jantung(1)	1.196	.538	4.952	1	.026	3.308	1.153	9.486
	DM(1)	1.059	.635	2.782	1	.095	2.884	.831	10.012
	Constant	-2.910	.600	23.565	1	.000	.054		

a. Variable(s) entered on step 1: JK, KatJmlObat_2kategori, Jantung, DM, Dislipidemia.

Lampiran 5. Keterangan lolos kaji etik



UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Gedung Fakultas Kedokteran UI
Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430
PO Box 1358
T. 62.21. 3912477, 31930371, 31930373,
3922977, 3927360, 3153236,
F. 62.21. 3912477, 31930372, 3157288,
E. humas@fk.ui.ac.id, office@fk.ui.ac.id
fk.ui.ac.id

Nomor : KET- 242 /UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2021

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian yang berjudul:

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia – Cipto Mangunkusumo Hospital with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research entitled:

“Evaluasi Efek Samping Obat Akibat Interaksi antar Obat pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis Stadium 3-5 Pre-Dialisis di RSCM Tahun 2019-2020.”

Protocol Number : 21-03-0282

Peneliti Utama : dr. Triasti Khusfiani
Principal Investigator

Nama Institusi : Farmakologi dan Terapeutik FKUI
Name of the Institution

Lokasi Penelitian : RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, Bagian Rekam Medik
Site

Tanggal Persetujuan : 15 MAR 2021
Date of Approval (valid for one year beginning from the date of approval)

Dokumen Disetujui : Proposal Penelitian, Version 1.0 tanggal 15 Maret 2021
Document Approved

dan telah menyetujui protokol berikut dokumen terlampir.
and approves the above mentioned protocol including the attached document.

Ditetapkan di : Jakarta



Prof. Dr. Rita Sita Sitorus, Ph.D., Sp.M(K)

****Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kerahasiaan identitas subjek penelitian.
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical approval* harus diperpanjang. Harap Pengajuan perpanjangan etik dilakukan 1 bulan sebelum masa aktif lolos kaji etik habis.
 - b. Penelitian berhenti ditengah jalan.
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*).
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subjek sebelum protokol penelitian mendapat lolos kaji etik dan sebelum memperoleh *informed consent* dari subjek penelitian.
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.
6. Cantumkan nomor protokol ID pada setiap komunikasi dengan KEPK FKUI-RSCM.

Semua prosedur persetujuan dilakukan sesuai dengan standar ICH-GCP.
All procedure of Ethical Approval are performed in accordance with ICH-GCP standard procedure.

Lampiran 6. Nota dinas persetujuan izin penelitian



KEMENTERIAN KESEHATAN RI
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RSUP NASIONAL Dr. CIPTO MANGUNKUSUMO
 Jalan Diponegoro No. 71 Jakarta 10430 Kotak Pos 1086
 Call Center : 1500135 Fax : (021) 3148991,3914661 Website: www.rscm.co.id



NOTA DINAS

NOMOR : *LB.02.01/2.61/0399/2021*

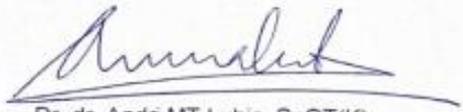
Yth. : Kepala Instalasi Rekam Medik dan Admisi
 Dari : Kepala Instalasi Pengelolaan Inovasi dan Kekayaan Intelektual
 Hal : Persetujuan Izin Penelitian
 Tanggal : *08 April 2021*

Bersama ini kami sampaikan, penelitian :

No. Agenda : 5112
 Nama : dr. Triasti Khusfiani
 NPM : 1606970890
 Fakultas : Kedokteran
 Universitas : Indonesia
 Strata : Sp1 Farmakologi Klinik
 Judul : Evaluasi Efek Samping Obat Akibat Interaksi antar Obat pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis Stadium 3-5 Pre-Dialisis di RSCM Tahun 2019-2020
 Lokasi : Unit Rekam Medis

Pada prinsipnya kami mengizinkan penelitian tersebut, selanjutnya mohon kiranya Saudara dapat membantu kegiatan penelitian tersebut.

Demikian kami sampaikan. Atas perhatian dan kerjasamanya, diucapkan terima kasih.


 Dr. dr. Andri MT Lubis, SpOT(K)

Tembusan :

1. Direktur SDM, Pendidikan dan Penelitian
2. Ka. Bagian Pendidikan dan Penelitian
3. Ketua Program Studi Farmakologi Klinik FKUI
4. Peneliti yang bersangkutan

Catatan

* Surat persetujuan ijin penelitian berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.

** Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya persetujuan ijin penelitian, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini persetujuan ijin penelitian harus diperpanjang.
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan.
3. Melaporkan KTD, RNC dan kejadian serius yang tidak diinginkan (serious adverse event) ke Komite Mutu, Keselamatan dan Kinerja (KMKE) dan Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI-RSCM.
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum mendapat lolos kaji etik, surat persetujuan ijin penelitian dan sebelum memperoleh informed consent dari subyek penelitian.
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.

" Menolong, memberikan yang terbaik "


 JCI
 CN.3494.1


BLU PROMiSe
BERKUALITAS BERKEMAJUAN