

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ ekskresi utama untuk pembersihan sisa produk metabolisme dan memegang peran yang sangat penting dalam mempertahankan volume cairan normal dan komposisi elektrolit dalam tubuh. Ekskresi ginjal merupakan rute eliminasi utama bagi sebagian obat. Obat-obat yang tidak mudah menguap, larut air, mempunyai berat molekul (BM) rendah, atau mengalami biotransformasi lambat dalam hati akan dieliminasi melalui ekskresi ginjal (Shargel *et al.*, 2012).

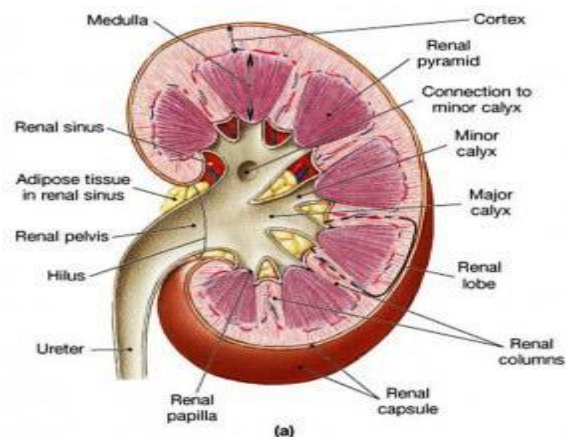
Ginjal memiliki fungsi yang sangat penting bagi tubuh manusia, yakni menyaring (filtrasi) sisa hasil metabolisme dan toksin dari darah, serta mempertahankan homeostatis cairan dan elektrolit tubuh, yang nantinya akan dibuang melalui urine. Fungsi tersebut di antaranya: mengontrol ekskresi hormon aldosteron dan ADH (*antidiuretic hormone*) yang berperan dalam mengatur jumlah cairan tubuh, mengatur metabolisme ion kalsium dan vitamin D, serta menghasilkan beberapa hormon, di antaranya: eritropoetin yang berperan dalam pembentukan sel darah merah, renin yang berperan dalam mengatur tekanan darah, serta hormon prostaglandin yang berfungsi dalam berbagai mekanisme tubuh (Purnomo, 2003).

1. Anatomi Ginjal

Letak Ginjal berada di dinding abdomen posterior, masing-masing satu buah di sisi kiri dan kanan kolum vertebra, di belakang peritoneum

dan di bawah diafragma. Tinggi ginjal adalah dari vertebra toraksik ke-12 sampai lumbar ke-3, dan dilindungi oleh sangkar iga. Ginjal kanan umumnya sedikit lebih pendek daripada ginjal kiri, hal ini dapat di karenakan di atas ginjal kanan terdapat ruang yang ditempati oleh hati (Ross & Wilson, 2011).

Ginjal merupakan organ berbentuk kacang, dengan panjang sekitar 11 cm, lebar 6 cm, tebal 3 cm, serta beratnya 150 gram. Ginjal menempel pada posisinya karena berikatan dengan suatu massa lemak. Selubung *fasia renal* fibroelastik membungkus ginjal dan lemak ginjal (Ross & Wilson, 2011).



Gambar 1. Anatomi Ginjal

<https://bocahradiography.files.wordpress.com/2012/06/renal.jpg>

Secara anatomis ginjal terbagi menjadi dua bagian, yaitu korteks dan medula ginjal, di dalam korteks ginjal terdapat berjuta-juta nefron. Nefron merupakan unit fungsional terkecil ginjal. Sementara di dalam medula ginjal banyak terdapat *duktuli* atau saluran kecil yang mengalirkan hasil ultrafiltrasi berupa urine (Purnomo, 2003).

Nefron terdiri atas glomelurus, tubulus kontortus (TC) proksimalis, *Loop of Henle*, tubulus kontortus (TC) distalis, dan duktus kolegentes. Darah yang membawa sisa hasil metabolisme tubuh akan difiltrasi (disaring) di dalam glomelurus dan kemudian setelah sampai di tubulus ginjal, beberapa zat yang masih diperlukan tubuh mengalami reabsorpsi dan zat sisa metabolisme yang tidak diperlukan oleh tubuh mengalami sekresi membentuk urine (Purnomo, 2003).

Struktur ginjal dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu struktur Makroskopik dan struktur Mikroskopik.

Pada Struktur Makroskopik ada tiga area jaringan yang dapat dibedakan saat bagian longitudinal dilihat dengan mata telanjang, yaitu:

- a) *Kapsul fibrosa*, mengelilingi ginjal.
- b) *Korteks*, lapisan jaringan yang berwarna coklat kemerahan tepat berada dibawah kapsul dan luar piramid.
- c) *Medula*, lapisan terdalam ginjal yang terdiri atas striasi (garis-garis) berbentuk kerucut yang pucat (*piramid renal*) (Ross and Wilson, 2011).

Sementara jika dilihat secara struktur mikroskopik ginjal terdiri atas sekitar 1 juta unit fungsional *nefron*, dan sejumlah kecil *duktus kolektivus*. Duktus kolektivus mengangkut urine melalui piramid ke pelvis renal menyebabkan piramid ini tampak bergaris-garis. Tubulus ditunjang oleh sejumlah kecil jaringan ikat, yang berisi pembuluh darah, pembuluh limfe, serta saraf.

Nefron terdiri atas tubulus yang salah satu ujungnya tertutup dan ujung lainnya terhubung dengan tubulus kolektifus. Ujung yang tertutup melekok membentuk kapsul glomerular yang berbentuk cangkir (kapsul Bowman), yang nyaris membungkus seluruh kapiler arteri, dinamakan glomerulus. Di bawah kapsul glomerulus, masih terdapat sisa nefron yang panjangnya sekitar 3 cm dan terdiri atas:

- a. Tubulus kontortus proksimal
- b. *Loop of Henle* (Ansa Henle)
- c. Tubulus kontortus distal, bersambung ke duktus kolektifus (Ross & Wilson, 2011).

2. Fisiologi Ginjal

Ginjal memiliki berbagai macam fungsi yaitu ekskresi dan fungsi non-ekskresi (Price and Wilson, 2006).

Fungsi ekskresi ginjal adalah :

- a. Mempertahankan osmolaritas plasma sekitar 285 mOsmol dengan mengubah-ubah ekskresi air.
- b. Mempertahankan kadar masing-masing elektrolit plasma dalam rentang normal.
- c. Mempertahankan pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan H^+ dan membentuk kembali HCO_3^-
- d. Mengekresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein, terutama urea, asam urat dan kreatinin.

Fungsi non-ekskresi ginjal adalah:

- a. Menghasilkan renin yang penting untuk pengaturan tekanan darah.
- b. Menghasilkan eritropoetin sebagai faktor penting dalam stimulasi produksi sel darah merah oleh sumsum tulang.
- c. Metabolism vitamin D menjadi bentuk aktifnya.
- d. Degradasi insulin.
- e. Menghasilkan prostaglandin.

3. Penilaian Fungsi Ginjal

Fungsi ginjal dapat dinilai dengan beberapa cara, yaitu:

- a. Persamaan Cockroft-Gault

Persamaan Cockroft-Gault berasal dari 249 pasien rawat inap (96% laki-laki, rentang usia 18-92 tahun) dengan disfungsi ginjal ringan di Rumah Sakit Queens Mary Veterans di Kanada berdasarkan pengukuran tunggal dari Klirens Kreatinin (CLCr) 24 jam. Persamaan Cockroft-Gault memberikan estimasi kuantitatif CLCr dari Serum Kreatinin (SCr) (Mahmoud, 2008).

- 1) Persamaan Cockroft-Gault:

$$\text{Laki-laki: CLCr (ml/min)} = \frac{[(140-\text{usia}) \times \text{bobot tubuh (kg)}]}{\text{SCr (mg/dl)} \times 72}$$

$$\text{Wanita: CLCr (ml/min)} = \frac{[(140-\text{usia}) \times \text{bobot tubuh (kg)}]}{\text{SCr (mg/dl)} \times 72} \times 0,85$$

- 2) Persamaan Cockroft-Gault disesuaikan dengan luas permukaan tubuh (*Body Surface Area/BSA*) :

Laki-laki: CLCr (ml/min)

$$= \frac{[(140-\text{usia}) \times \text{bobot tubuh (kg)}] \times 1,73 \text{ m}^2/\text{BSA}}{\text{SCr (mg/dl)} \times 72}$$

Wanita: CLCr (ml/min)

$$= \frac{[(140 - \text{usia}) \times \text{bobot tubuh (kg)}] \times 1,73 \text{ m}^2 / \text{BSA}}{\text{SCr (mg/dl)} \times 72} \times 0,85$$

Persamaan Cockcroft-Gault tergantung pada SCr, yang berhubungan dengan sekresi tubular kreatinin. Hal ini dapat mengakibatkan estimasi LFG yang terlalu tinggi sekitar 10-40% pada masing-masing orang dengan fungsi ginjal yang normal (Levey et., al, 2002). Selain itu SCr dapat dipengaruhi oleh banyak faktor non-ginjal seperti diet (misalnya diet vegetarian dan suplemen kreatinin), massa tubuh (misalnya amputasi, kekurangan gizi, kekurusian) dan terapi obat (misalnya simetidin dan trimetoprim). Meskipun keterbatasan ini, persamaan Cockcroft-Gault telah banyak digunakan untuk menentukan dosis obat pada masing-masing orang berdasarkan fungsi ginjal pada pengaturan klinis (Mahmoud, 2008).

b. Persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)

Persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) diperkenalkan oleh Levey untuk mengatasi keterbatasan estimasi LFG berdasarkan CLCr. Pada tahun 1999, persamaan MDRD 6 variabel berasal dari populasi MDRD sebanyak 1.628 pasien dengan gagal ginjal kronik tanpa diabetes (rata-rata LFG 40 ml/menit/1,73 m²) yang bersamaan memiliki pengukuran LFG menggunakan *iothalamate* (Mahmoud, 2008).

1) Estimasi LFG (MDRD 6-variabel)

$$eLFG = 170 \times (\text{Kreatinin Serum})^{-0,999} \times (\text{Umur})^{-0,176} \times (0,762 \text{ jika wanita}) \times (1,180, \text{ jika orang Afrika Amerika}) \times BUN^{-0,170} \times Alb^{+0,318}$$

2) Estimasi LFG (MDRD 4-variabel)

$$eLFG = 186 \times (\text{Kreatinin Serum})^{-1,154} \times (\text{Umur})^{-0,203} \times (0,742 \text{ jika wanita}) \times (1,210, \text{ jika orang Afrika Amerika}).$$

Estimasi LFG menggunakan persamaan MDRD mengakibatkan tidak mempertimbangkan LFG sebenarnya pada orang sehat, donor ginjal dan pasien dengan DM tipe 1. Selain itu, *125I-iothalamate* (LFGi) dilaporkan lebih sesuai untuk mengukur kadar terbaru dari LFG dibandingkan dengan persamaan MDRD pada pasien rawat inap dengan penyakit ginjal lanjut. Persamaan MDRD belum di validasi pada anak-anak, wanita hamil, orang lanjut usia (>70 tahun) atau ras selain Kaukasia dan Afrika Amerika (Mahmoud, 2008).

B. Gagal Ginjal Kronik (GGK)

1. Definisi

Gagal ginjal kronik didefinisikan sebagai kerusakan ginjal atau laju filtrasi glomerulus yang kurang dari 60 ml / menit selama tiga bulan atau lebih. Dimana kerusakan pada organ ginjal ini akan terjadi secara progresif hingga berujung pada tahap akhir dari gagal ginjal (*end stage*) (KDOQI, 2012).

2. Etiologi

Penyakit Gagal Ginjal Kronik (GGK) dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal terkait usia, hal ini dipercepat pada pasien dengan penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes, obesitas dan gangguan ginjal primer (Hill et al., 2016).

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia, dimana gagal ginjal sendiri dianggap sebagai akselerator utama dan faktor risiko independen untuk kejadian pada pasien dengan risiko penyakit kardiovaskular. Penurunan fungsi ginjal meningkatkan resiko rawat inap bagi pasien, disfungsi kognitif, dan kualitas hidup yang buruk (Hill et al., 2016).

Penyakit-penyakit sistemik seperti Diabetes Melitus, Glomerulonefritis kronis, Pielonefritis, Hipertensi yang tidak dapat dikontrol, Obstruksi traktus urinarius, lesi Herediter seperti penyakit Polikistik, gangguan vaskuler, dan infeksi.

3. Klasifikasi

Tabel 2. Stadium gagal ginjal kronik menurut *National Kidney Foundation* (NKF) dan *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI).

Stadium	GFR (ml/menit/1,73m ²)	Keterangan
Stadium I	>90	kerusakan ginjal dengan GFR normal arau meningkat
Stadium II	60-89	penurunan GFR ringan
Stadium III	30-59	penurunan GFR sedang
Stadium IV	15-29	penurunan GFR berat
Stadium V	< 15	gagal ginjal

4. Penyebab

Penyebab penyakit gagal ginjal kronik sangat bervariasi antara satu negara dengan negara lain. Tabel 3 menunjukkan penyebab utama dan insiden gagal ginjal kronik di Amerika Serikat, sedangkan Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) tahun 2000 mencatat penyebab pada pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia seperti pada Tabel 4 (Sudoyo *et al.*, 2009).

Dikelompokkan pada sebab lain diantaranya, nefritis, lupus, nefropati urat, intoksikasi obat, penyakit ginjal bawaan, tumor ginjal, dan penyebab yang tidak diketahui (Sudoyo *et al.*, 2009).

Tabel 3. Penyebab Utama Gagal Ginjal Kronik di Amerika Serikat (1995-1999)

Penyebab	Insiden
Diabetes Melitus	44%
-tipe 1 (7%)	
-tipe 2 (37%)	
Hipertensi dan penyakit pembuluh darah besar	27%
Glomerulonefritis	10%
Nefritis Interstitialis	4%
Kista dan penyakit bawaan lain	3%
Penyakit Sistemik (misal, lupus dan vaskulitis)	2%
Neoplasma	2%
Tidak diketahui	4%
Penyakit lain	4%

Tabel 4. Penyebab Gagal Ginjal yang Menjalani Hemodialisis di Indonesia Tahun 2000.

Penyebab	Insiden
Glomerulonefritis	46,39%
Diabetes Melitus	18,65%
Obstruksi dan Infeksi	12,85%
Hipertensi	8,46%
Sebab lain	13,65%

5. Patofisiologi

Patofisiologi gagal ginjal kronik pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi pada perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan massa ginjal akan 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 akan menyebabkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah di glomelurus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Selanjutnya proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas tersebut. Aktivasi jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor β* (*TGF- β*). Hal-hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas penyakit gagal ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia. Terdapat variabilitas dari individu yang berbeda untuk terjadinya sklerosis dan fibrosis glomelurus maupun tubulointerstitial (Sudoyo et al., 2009).

6. Pengobatan Progresi dengan Modifikasi Terapi

a. Terapi non Farmakologi

Diet rendah protein hingga 0.8 g/kg/hari jika GFR <30 mL/min/1.73 m² bertujuan untuk menurunkan kadar natrium dalam darah dan mencegah perburukan ginjal lebih lanjut. Selain itu penghentian kebiasaan merokok dapat memperlambat progresi dari penyakit GGK dan menurunkan resiko dari penyakit kardiovaskular. Membiasakan pola hidup sehat seperti berolahraga setidaknya 30 menit lima kali dalam seminggu dan menjaga *body mass index* (BMI) tetap di kisaran 20-25 kg/m² juga menjadi penunjang keberhasilan dari terapi non Farmakologi pada pasien dengan Gagal Ginjal Kronik (GGK) (T.Dipiro et al., 2015).

b. Terapi Farmakologi

Prevalensi pasien GGK meningkat pada pasien usia lanjut dan dengan penyakit komorbid sehingga perlu dilakukan evaluasi dan manajemen terapi yang baik pada pasien GGK dengan penyakit komorbid seperti diabetes, hipertensi, anemia, dan dislipidemia (Stevens et al., 2010). Hal ini penting dilakukan untuk mencegah atau memperlambat progresifitas dari penyakit GGK dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Chang et al., 2016).

1) Hipertensi

Tindakan awal untuk mengendalikan hipertensi adalah dengan tindakan non-farmakologi, yaitu diet rendah garam, menurunkan berat badan dan berolahraga. *Kidney Disease:*

Improving Global Outcomes (KDIGO) merekomendasikan untuk mengatur pola hidup sehat, menjaga *Body Mass Index* (BMI) tetap pada rentang 20-25 serta mengurangi asupan garam <90 mmol (2g) perhari . Bila dengan cara ini tidak berhasil, dapat dilakukan tindakan farmakologi (pemberian obat antihipertensi).

Terdapat lima kelompok obat lini pertama (first line drug) yang lazim digunakan untuk pengobatan awal hipertensi, yaitu: Diuretik, Penyekat reseptor beta adrenergic (Beta Bloker), Penghambat *angiotensin-converting enzyme* (ACE-inhibitor), *Angiotensin receptor blocker* (ARB), Antagonis kalsium.

a) Diuretik

Diuretik bekerja dengan meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga akan meminimalisir volume darah dan cairan ekstraseluler. Hasil dari mekanisme ini terjadinya penurunan curah jantung dan tekanan darah. Selain mekanisme tersebut beberapa diuretic juga menurunkan resistensi perifer sehingga akan meningkatkan efek hipotensinya (Syarif et al., 2007).

(1). Golongan Tiazid

Obat golongan Tiazid bekerja dengan menghambat transport bersama (*symport*) NaCl di tubulus distal ginjal, sehingga ekskresi Na⁺ dan Cl⁻ meningkat. Beberapa obat yang termasuk golongan tiazid antara lain hidroklorotiazid,

bendroflumetiazid, klorotiazid, dan diuretic lain yang memiliki gugus aryl-sulfonamida (indapamid dan klortalidon) (Syarif et al., 2007).

(2). Diuretik Kuat (*Loop Diuretics*).

Diuretik kuat bekerja di ansa henle asenden bagian epitel tebal dengan cara menghambat kotransport Na^+ , K^+ , Cl^- dan menghambat resorpsi air dan elektrolit. Mekanisme kerjanya lebih cepat dan efek diuretiknya lebih kuat dari pada golongan tiazid, oleh karena itu diuretic kuat jarang di gunakan sebagai antihipertensi, kecuali pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (kreatinin serum $>2,5$ mg/dl) atau gagal jantung. Beberapa obat yang termasuk dalam golongan diuretic kuat antara lain furosemide, torasemid, bumetanide dan asam etakrinat (Syarif *et al.*, 2007).

(3). Diuretik Hemat Kalium

Diuretik hemat kalium merupakan diuretic lemah. Penggunaannya biasanya dikombinasi dengan diuretic lain untuk mencegah hipokalemia. Diuretic hemat kalium dapat menimbulkan hiperkalemia bila diberikan pada pasien dengan gagal ginjal, atau bila dikombinasi dengan penghambat ACE, ARB, Beta Bloker, AINS atau dengan suplemen kalium. Penggunaan harus di hindarkan bila

kreatinin serum $>2,5$ mg/dL. Beberapa contoh obat golongan ini Amilorid, triamterene dan spironolakton. (Syarif *et al.*, 2007).

Tabel 5. Dosis dan sediaan berbagai diuretic untuk penggunaan sebagai antihipertensi.

Obat	Dosis (mg)	Pemberian	Sediaan
a. Diuretik tiazid	12,5-25	1 x sehari	Tab 25 dan 50
Hidroklorotiazid	12,5-25	1 x sehari	mg
Klortalidon	1,25-2,5	1 x sehari	Tab 50 mg
Indapamid	2,5-5	1 x sehari	Tab 2,5 mg
b. Diuretik kuat			
Furosemid*	20-80	2-3 x sehari	Tab 40 mg,
Torsemid**	2,5-10	1-2 x sehari	amp 20 mg, Tab 5, 10, 20, 100 mg, Ampul 10
c. Diuretik hemat kalium			
Amilorid	5-10	1-2 x sehari	Tab 25 dan
Spironolakton*	25-100	1 x sehari	100 mg
Triamteren	25-300	1 x sehari	Tab 50 dan 100 mg

*Dosis furosemide untuk gagal jantung dan gagal ginjal dapat ditingkatkan sampai 240 mg/hari.

**Dosis torsemid untuk gagal jantung dapat ditingkatkan sampai 200 mg/hari.

***Dosis spironolakton untuk asites refrakter dapat ditingkatkan sampai 400 mg/hari.

b) ACEI

Secara umum *ACEI* dibedakan atas dua kelompok:

- a. Bekerja secara langsung, contohnya kaptopril dan lisinopril.
- b. *Prodrug* , contohnya enalapril, kuinapril, perindopril, ramipril, silazapril, dan lain-lain.

ACEI menghambat perubahan Angiotensin I menjadi Angiotensin II, mengakibatkan terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosterone. Efek lainnya adalah degradasi bradikinin yang dihambat sehingga kadar bradikinin dalam darah meningkat dan berperan dalam vasodilatasi ACEI. Vasodilatasi secara otomatis akan menurunkan tekanan darah, sedangkan berkurangnya aldosterone akan menyebabkan ekskresi air dan natrium dan retensi kalium. ACEI menyebabkan vasodilatasi arteri renalis pada ginjal sehingga meningkatkan aliran darah ginjal dan secara umum akan memperbaiki laju filtrasi glomerulus.

Pada sirkulasi glomerulus, ACEI menimbulkan vasodilatasi lebih dominan pada arteriol eferen dibanding dengan arteriol aferen sehingga menurunkan tekanan intraglomeruler. Efek ini dimanfaatkan untuk mengurangi proteinuria pada nefropati diabetik dan sindrom nefrotik. Dan juga untuk memperlambat progresifitas nefropati diabetik. Namun pada stenosis arteri renalis bilateral atau stenosis unilateral pada ginjal tunggal ACEI dapat memperburuk fungsi ginjal. Penurunan tekanan filtrasi glomerulus pada keadaan stenosis arteri renalis diatas dapat menimbulkan kegagalan filtrasi (Syarif *et al.*, 2007).

Tabel 6. Dosis dan sediaan ACEI untuk penggunaan sebagai antihipertensi

Obat	Dosis (mg)	Pemberian	Sediaan
Kaptopril	25-100	2-3	Tab 12,5 dan 25 mg
Benazepril	10-40	1-2	Tab 5 dan 10 mg
Enalapril	2,5-40	1-2	Tab 5 dan 10 mg
Fosinopril	10-40	1	Tab 10 mg
Lsisinopril	10-40	1	Tab 5 dan 10 mg
Perindopril	4-8	1-2	Tab 4 mg
Quinapril	10-40	1	Tab 5, 10, dan 20 mg
Ramipril	2,5-20	1	Tab 10 mg
Imidapril	2,5-10	1	Tab 5 dan 10 mg

c) ARB

Mekanisme ARB akan menghambat semua efek Angiotensin II, seperti vasokonstriksi, sekresi aldosterone, rangsangan saraf simpatis, efek sentral angiotensin II (sekresi vasopressin, rangsangan haus), stimulasi jantung, efek renal, serta efek jangka panjang berupa hipertrofi otot polos, pembuluh darah, dan miokard (Syarif et al., 2007).

Tabel 7. Dosis dan sediaan Angiotensin Receptor Blocker (ARB) untuk penggunaan sebagai antihipertensi

Obat	Dosis (mg)	Pemberian	Sediaan
Losartan	25-100	1-2	Tab 50 mg
Valsartan	80-320	1	Tab 40 dan 80 mg
Irbesartan	150-300	1	Tab 75 dan 150 mg
Telmisartan	20-80	1	Tab 20, 40, dan 80 mg
Candesartan	8-32	1	Tab 4, 8, dan 16 mg

d) Beta Bloker

Beta Bloker bekerja dengan cara menurunkan tekanan darah yang mana hal ini dapat dikaitkan dengan hambatan reseptor β_1 , antara lain : (1) penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung; (2) hambatan sekresi renin di sel jukstaglomeruler ginjal akibat

penurunan Angiotensin II; (3) efek sentral yang akan mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada sensitivitas baroreseptor, perubahan neuron adrenergik perifer dan peningkatan biosintesis prostasiklin. Pada pasien dengan gangguan ginjal kronik, pemakaian beta bloker dapat memperburuk fungsi ginjal karena penurunan aliran darah ginjal (Syarif *et al.*, 2007).

e) Penghambat Adrenoreseptor Alfa (α -Bloker)

Hambatan reseptor α_1 menyebabkan vasodilatasi di arteriol dan vena sehingga menurunkan resistensi perifer. Disamping itu, venodilatasi menyebabkan aliran balik vena berkurang yang selanjutnya menurunkan curah jantung. Venodilatasi ini dapat menyebabkan hipotensi ortostatik terutama pada pemberian dosis awal (fenomena dosis pertama), menyebabkan refleks takikardia dan peningkatan aktivitas renin plasma. Pada pemakaian jangka panjang refleks kompensasi ini akan hilang, sedangkan efek antihipertensi tetap bertahan (Syarif *et al.*, 2007).

Alfa-bloker mempunyai beberapa keunggulan antara lain efek positif terhadap lipid darah (menurunkan LDL, dan trigliserida dan meningkatkan HDL) dan mengurangi resistensi insulin, sehingga cocok untuk pasien hipertensi dengan dislipidemia dan/atau diabetes mellitus. Alfa-bloker juga sangat

baik untuk pasien hipertensi dengan hipertrofi prostat, karena hambatan reseptor alfa-1 akan merelaksasi otot polos prostat dan sfingter uretra sehingga mengurangi retensi urin. Obat ini juga memiliki efek lain seperti memperbaiki insufisiensi vaskular perifer, tidak mempengaruhi fungsi jantung, tidak mengganggu aliran darah ginjal dan tidak berinteraksi dengan AINS (Syarif *et al.*, 2007).

Tabel 8. Dosis dan Sediaan Penghambat Adrenoreseptor Alfa (α -Bloker) untuk Penggunaan Sebagai Antihipertensi

Obat	Dosis awal (mg/hari)	Dosis maksimal (mg/hari)	Frekuensi pemberian	Sediaan
Prazosin	0,5	4	1-2	Tab 1 dan 2 mg
Terazosin	1-2	4	1	Tab 1 dan 2 mg
Bunazosin	1,5	3	3	Tab 0,5 dan 1 mg
Doksazosin	1-2	4	1	Tab 1 dan 2 mg

f) Calcium Channel Blockers (CCB)

Mekanisme kerja Calcium Channel Blockers (CCB) sebagai antagonis kalsium menghambat influks kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard. Antagonis kalsium terutama menimbulkan relaksasi arteriol di pembuluh darah, sedangkan vena kurang dipengaruhi. Penurunan resistensi perifer ini sering diikuti oleh efek takikardia dan vasokonstriksi, terutama bila menggunakan golongan obat dihidropirin (Nifedipine). Diltiazem dan Verapamil tidak menimbulkan takikardia karena efek kronotropik negatif langsung pada jantung. Sedikit sekali

Antagonis kalsium yang nantinya diekskresikan dalam bentuk utuh lewat ginjal sehingga tidak perlu penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Syarif et al., 2007).

Tabel 9. Dosis dan sediaan Penghambat Calcium Channel Blockers (CCB) untuk Penggunaan Sebagai Antihipertensi

Obat	Dosis (mg)	Frekuensi/hari	Sediaan
Nifedipin (long acting)	30-60	1	Tab 30,60, dan 90 mg
Amlodipin	2,5-10	1	Tab 5 dan 10 mg
Felodipin	2,5-20	1	Tab 2,5; 5 dan 10 mg
Isradipin	2,5-10	2	Tab 2,5 dan 5 mg
Nicardipin			Cap 20 dan 30 mg
Nicardipin SR	60-120	2	Tab 30, 45, dan 60 mg, Amp 2,5 mg/mL
Nisoldipin	10-40	1	Tab 10, 20, 30, dan 40 mg
Verapamil	80-320	2-3	Tab 40, 80, dan 120 mg, Amp 2,5 mg/mL
Diltiazem	90-180	3	Tab 30, 60 mg, amp 50 mg
Diltiazem SR	120-540	1	Tab 90 dan 150 mg
Verapamil SR	240-480	1-2	Tab 240 mg

2) Hiperglikemia

Pada pasien Diabetes dengan Gagal Ginjal Kronik (GGK) target HbA_{1c} ~7,0% untuk mencegah atau memperlambat progresi komplikasi mikrovaskular (KDOQI, 2012). Tabel 10 menunjukkan penyesuaian dosis insulin dan obat oral untuk diabetes pada pasien GGK menurut KDOQI 2012.

Table 10. Pengaturan Dosis untuk sediaan Insulin dan obat oral untuk Diabetes pada pasien Gagal Ginjal Kronik (GGK) (KDOQI, 2012).

Golongan Obat dan Agen	GGK stage 3,4,5
Insulin	Tidak ada aturan penyesuaian dosis*
Glargine	Tidak ada aturan penyesuaian dosis*
Detemir Neutral Protamine	Tidak ada aturan penyesuaian dosis*
Hagedorn (NPH)	Tidak ada aturan penyesuaian dosis*
Regular	Tidak ada aturan penyesuaian dosis*
Aspart	Tidak ada aturan penyesuaian dosis*
Lispro	Tidak ada aturan penyesuaian dosis*
Glulisine	Tidak ada aturan penyesuaian dosis*
Generasi pertama sulfonilurea	
Acetohexamide**	Hindari penggunaan
Chlorpropamide	GFR 50-80 mL/min/1.73 m ² : turunkan dosis 50%, GFR <50 mL/min/1.73 m ² : Hindari penggunaan
Tolazamide	Hindari penggunaan
Tolbutamide	Hindari penggunaan
Generasi kedua sulfonilurea	
Glipizide	Tidak ada penyesuaian dosis
Glimepiride	Mulai terapi 1 mg perhari
Glyburide	Hindari penggunaan
Gliclazide**	Tidak ada penyesuaian dosis
Meglitinides	
Repaglinide	GFR <30 mL/min/1.73 m ² mulai terapi 0.5 mg dengan makanan.
Nateglinide	GFR <30 mL/min/1.73 m ² mulai terapi 60 mg dengan makanan.

* Penyesuaian dosis sesuai respon pasien.

**Saat ini belum terlisensi di US.

***Masih kontroversi.

3) Anemia

Anemia terjadi akibat produksi eritropoietin yang tidak memadai, memendeknya usia sel darah merah, defisiensi nutrisi dan

kecenderungan untuk mengalami perdarahan akibat status uremik pasien. *National Kidney Foundation* (NKF) mendefinisikan anemia sebagai penurunan hemoglobin kurang dari 13,5 g/dL pada pria dan kurang dari 12 g/dL pada wanita (Thomas *et al.*, 2008).

Prevalensi pasien dengan Gagal Ginjal Kronik (GGK) mempengaruhi anemia terjadi sekitar 50%. Pengobatannya adalah dengan pemberian rekombinan eritropoetin (epo) (Thomas *et al.*, 2008).

Pada pasien GGK juga umumnya mengalami defisiensi asam folat dan vitamin B12 sehingga perlu di berikan terapi asam folat dan vitamin B12. Penggunaan Fe juga penting untuk meningkatkan level Hb, menghindari transfusi, dan mengurangi gejala dari anemia (KDIGO, 2012).

4) Dislipidemia

Dislipidemia sering terjadi pada penderita diabetes dan GGK. Kejadian kardiovaskular sering menjadi morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan kedua penyakit tersebut. Hal ini dikarenakan pada pasien GGK metabolisme lipid terganggu sehingga menyebabkan berkurangnya fungsi lipoprotein lipase (LPL) dan hepatic trigliserid lipase (HPL) dalam mengkatalisis reaksi hidrolisis trigliserid, sehingga dengan berkurangnya aktivitas LPL akan menyebabkan berkurangnya lipolisis trigliserid yang menyebabkan meningkatnya kadar trigliserida dalam darah (Mayes, 2003).

Menurunkan kolesterol (LDL-C) dengan terapi berbasis statin dapat mengurangi risiko kejadian aterosklerotik mayor (KDOQI, 2012).

Tabel 11. Pengaturan dosis untuk Obat Dislipidemia pada Pasien GGK (KDOQI, 2012)

Golongan Obat dan Agen	Pasien tanpa GGK atau stage 1 dan 2	GGK stage 3	GGK stage 4-5	Pasien transplantasi ginjal
Statins (mg/hari)				
Atorvastatin	10-80	10-80	10-80	10-20
Fluvastatin	20-80	20-80	10-80	10-80
Lovastatin	10-80	10-80	10-40	10-40
Pravastatin	10-40	10-40	10-20	10-20
Rosuvastatin	5-40	5-20	5-10	5
Simvastatin	5-40	5-40	5-20	5-20
Bileacid				
Sequestrants (g/hari)				
Cholestipol	5-30	5-30	5-30	5-30
Cholestyramine	4-16	4-16	4-16	4-16
Colesevelam	2.6-3.8	2.6-3.8	2.6-3.8	2.6-3.8
Fibric acid derivatives (mg/day)				
Bezafibrate*	400-600	200	Hindari	Hindari
Clofibrate	1000-2000	500	500	Hindari
Ciprofibrate*	200	Belum diketahui	Hindari	Belum diketahui
Fenofibrate	96	48	Hindari	Hindari
Gemfibrozil	1200	1200	600	600
Other (mg/day)				
Ezetimibe	10	10	10	Belum diketahui
Niacin	2000	2000	1000	Belum diketahui

* Saat ini belum terlisensi di US.

C. Drug Related Problems (DRPs)

1. Definisi

DRPs adalah sebuah kejadian atau problem yang melibatkan terapi obat penderita yang mempengaruhi pencapaian hasil terapi. DRPs terdiri dari DRPs aktual dan DRPs potensial. DRPs aktual adalah problem yang sedang terjadi berkaitan dengan terapi obat yang sedang diberikan pada penderita, sedangkan DRPs potensial adalah problem yang diperkirakan

akan terjadi yang berkaitan dengan terapi obat yang sedang digunakan oleh penderita (Seto *et al*, 2004).

2. **Klasifikasi *Drug Related Problems* (DRPs)**

Pada identifikasi DRP dibagi menjadi delapan golongan, antara lain sebagai berikut:

a. Interaksi obat

Interaksi obat adalah adanya kejadian saling mempengaruhi aktivitas obat ketika dua obat diberikan bersama-sama. Interaksi obat dapat mengakibatkan obat kurang efektif, munculnya efek samping tak terduga, atau meningkatkan aksi dari obat tertentu. Beberapa interaksi obat bahkan bisa berbahaya (Jamal *et al.*,2015).

b. Indikasi yang tidak diterapi

Indikasi yang tidak diterapi berarti bahwa pasien memiliki keluhan, masalah, atau indikasi penyakit yang membutuhkan terapi obat tetapi tidak mendapatkan obat untuk indikasi yang timbul (Jamal *et al.*, 2015).

c. Pemilihan obat tidak tepat

Pemilihan obat tidak tepat dapat terjadi saat terdapat pemilihan obat yang kurang tepat dalam menilai kondisi pasien tanpa mempertimbangkan adanya penyakit penyerta yang dialami oleh pasien (Bedouch *et.,al.* 2009).

d. Penggunaan obat tanpa indikasi

Penggunaan obat tanpa indikasi adalah kondisi dimana pasien yang menerima obat yang tidak ada indikasi klinis seperti pasien dengan

keadaan lebih baik diobati dengan *non drug therapy*, atau pasien dengan *mutiple drugs therapy* tetapi lebih baik diobati dengan *single drug therapy* (Fitriani, 2009).

e. Dosis kurang

Dosis obat yang diberikan untuk terapi pasien terlalu kecil sehingga efek terapi tidak memadai untuk mengobati penyakit pasien (Bedouch *et al.*, 2009).

f. Dosis lebih

Dosis lebih adalah saat dimana pasien menerima terapi dengan dosis yang berlebihan. Hal ini dapat menyebabkan potensi obat menjadi toksik (Ruths *et al.*, 2007).

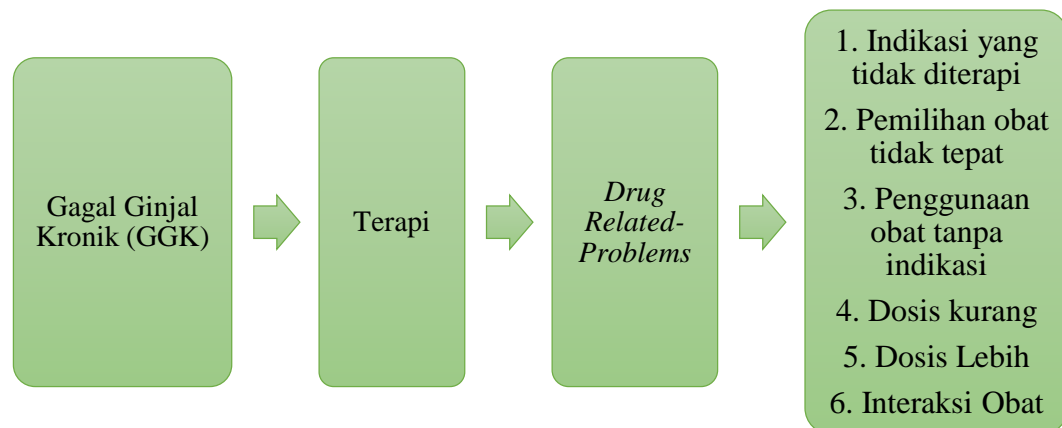
g. Adverse Drug Reaction (ADR)

ADR adalah efek yang tidak dapat diprediksi, tidak diinginkan dan tidak menguntungkan terkait dengan pengobatan yang terjadi pada pemberian dosis normal pada terapi pengobatan yang diterima oleh pasien (Ruths *et al.*, 2007).

h. Ketidapatuhan pasien dalam menerima obat

Ketidapatuhan pasien dalam menerima obat adalah kondisi dimana pasien mengalami kondisi atau keadaan yang tidak diinginkan akibat tidak minum obat secara benar. Beberapa penyebabnya adalah obat yang dibutuhkan tidak ada, pasien tidak mampu membeli, pasien tidak memahami instruksi, pasien memilih untuk tidak minum obat karena alasan pribadi dan atau pasien lupa minum obat (Cipolle *et al.*, 1998).

D. Kerangka Konsep



E. Keterangan Empiris

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui:

Kejadian DRPs pada pasien Gagal Ginjal Kronik (GGK) di Instalasi Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping periode Januari-Desember 2016.

