



PRINSIP-PRINSIP PENYESUAIAN TERAPI PADA PASIEN DENGAN GANGGUAN GINJAL KRONIK

dr. Stevent Sumantri, DAA, SpPD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam,
FK-UPH/RSU Siloam Karawaci



Tata laksana Lupus Eritematosus Sistemik (LES) membutuhkan penggunaan obat-obatan multipel untuk mengendalikan kondisinya dengan baik, baik berupa kortikosteroid, immunosupresan maupun obat-obatan untuk mengendalikan komorbid terkait seperti infeksi, hipertensi dan lain sebagainya. Banyak metabolisme dan klirens obat-obatan tersebut terjadi melalui ginjal, namun demikian pada saat yang sama individu dengan Nefritis Lupus (NL) mengalami gangguan bahkan kerusakan ginjal yang ireversibel. Kami ajukan kasus pasien dengan LES keterlibatan hematologik dan ginjal, disertai dengan infeksi tuberkulosis dan penyakit ginjal kronik (PGK) stadium V on hemodialisa kronik, sebagai pencetus diskusi pemilihan terapi immunosupresan pada kondisi gangguan ginjal.

Ilustrasi Kasus

Pasien wanita usia 37 tahun, datang dengan keluhan utama lemas memberat sejak 1 hari SMRS, dirasakan seluruh tubuh, tidak ada kelemahan sesisi dan bicara pelo. Pasien mengeluhkan sesak memberat dengan aktivitas, tidak ada sesak yang membangunkan saat malam hari. Tidak ada mual, muntah, gangguan buang air besar dan tanda-tanda perdarahan aktif. Pasien diketahui menderita gagal ginjal sejak tahun 2017, dilakukan hemodialisa secara rutin dan pemasangan cimino di Poli Ginjal Hipertensi RSCM.



Pasien didiagnosis sebagai SLE dengan keterlibatan hematologi (AIHA warm type) dan ginjal (Nefritis Lupus), CKD stage V on Hemodialisa, TB paru on OAT kategori I bulan ke 3 dan Malnutrisi ec Penyakit Kronik. Saat ini pasien mendapatkan tata laksana hemodialisis rutin seminggu 2 kali. Selain itu obat-obatan lain pasien adalah rifampisin 450mg, pirazinamid 1000mg, adalat oros 60mg, ramipril 5mg, clonidine

3x0.15mg, CaCO₃ 3x500mg, EPO 3000 IU dua kali seminggu dan metilprednisolon 3x4mg. Pasien direncanakan untuk mendapatkan terapi asam mikofenolat 2x180mg.

Prinsip-prinsip pemilihan terapi pada PGK

Penyakit ginjal merupakan komorbiditas yang sering dijumpai dan merubah farmakokinetik banyak obat. Meresepkan obat-obatan untuk pasien dengan gangguan ginjal memerlukan pengetahuan mengenai obat, gangguan fisiologi pasien dan prinsip-prinsip farmakokinetik yang mempengaruhi perencanaan dosis obat. Ada berbagai efek fisiologis dari gangguan fungsi ginjal dan dampaknya terhadap seorang individu seringkali sulit ditentukan. Meskipun terdapat beberapa panduan klinis dalam menentukan dosis pada gangguan ginjal, seringkali hal ini didasarkan pada data minimal atau tidak dapat diterapkan secara luas, oleh karenanya pengertian mengenai prinsip-prinsip farmakokinetik dan bagaimana menerapkannya sangat penting bagi seorang klinisi.

Dosis sub atau supraterapeutik dapat muncul apabila penyesuaian dosis tidak diterapkan pada pasien dengan gangguan ginjal, dan keduanya dapat menyebabkan efek negatif terhadap pasien, termasuk morbiditas, rawat inap memanjang dan kematian. Dosis subterapeutik dapat meningkatkan risiko kegagalan terapeutik, terutama pada kondisi-kondisi mengancam jiwa (misal antibiotik) atau organ (misal immunosupresif). Risiko paparan supraterapeutik yang dapat menimbulkan toksisitas terutama muncul pada

Tabel 2. Contoh evaluasi penyesuaian farmakoterapi pada individu dengan gangguan ginjal kronik

| Obat | Distribusi | Metabolisme | Eliminasi | Penyesuaian Dosis | Interaksi |
|--------------------|--|----------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| Rifampicin | Lipofilik, ikatan protein 80% | Hepatik, sirkulasi enterohepatik | Waktu paruh 3-4 jam, 30% di urin bentuk asal, ESRD 1,8-11 jam | Berikan setelah HD | Rifampicin menurunkan level dan efek dari metilprednisolon dan mycophenolate mofetil |
| Pirazinamid | Distribusi luas ke jaringan dan cairan tubuh, ikatan protein 50% | Hepatik | Waktu paruh 9-10 jam, ekskresi di urin (4% bentuk asal) | Berikan setelah HD | |
| Nifedipin | Ikatan protein 92-98%, Vd 1.42-2.2 L/kg | Hepatik, CYP3A4 | Waktu paruh 2-5 jam, ekskresi di urin (60-80%) | Tidak perlu penyesuaian dosis pada HD | |
| Ramipril | Ikatan protein 73% | Hepatik | Waktu paruh 13-17 jam, ekskresi 60% di urin | Berikan setelah HD | |
| Clonidine | Ikatan protein 20-40%, Vd 2.9 L/kg | Hepatik | Waktu paruh 12-16 jam, ekskresi urin 40-60% | Berikan setelah HD | |
| Erythropoietin | Vd 9L | | Waktu paruh 4-13 jam, ekskresi mayoritas di feses | Tidak perlu penyesuaian HD | |
| Methylprednisolone | Vd 0.7-1.5 L/kg | Hepatik | Waktu paruh 3-3,5 jam | Berikan setelah HD | Kadar di dalam darah dipengaruhi oleh rifampicin |
| Asam mikofenolat | Ikatan protein 82-97%, Vd 4 L/kg | Hepatik, sirkulasi enterohepatik | Waktu paruh 18 jam, ekskresi metabolit di feses dan urin | Tidak perlu penyesuaian HD | Kadar di dalam darah dipengaruhi oleh rifampicin |

obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit, seperti digoxin atau litium.

Sampai saat ini perubahan fungsi ginjal minimal yang mengharuskan perubahan dosis masih belum ditentukan dengan baik. Panduan umum yang telah lama diterapkan adalah dosis tidak perlu disesuaikan apabila perubahan farmakokinetik <30%, namun demikian batasan ini konservatif. Dokumen rekomendasi terbaru merekomendasikan perubahan dosis apabila gangguan ginjal menghasilkan efek substansial terhadap farmakokinetik (misal, apabila paparan obat digambarkan sebagai AUC, meningkat 50-100%).

Ekskresi obat oleh ginjal juga menentukan apakah penyesuaian dosis diperlukan pada penyakit ginjal. Secara umum, penyesuaian dosis tidak diperlukan apabila <30% obat diekskresikan oleh ginjal. Juga penting dipertimbangkan untuk obat-obatan yang dimetabolisme oleh hepar apakah perlu penyesuaian dosis, karena metabolit aktif/toksiknya diekskresikan oleh ginjal dan meningkatkan risiko efek samping. Dibawah ini adalah langkah-langkah yang dapat dilakukan saat meresepkan terapi pada individu dengan

gangguan fungsi ginjal (tabel 1).

Dampak hemodialisis pada terapi obat pasien tergantung pada beberapa faktor, mulai dari obat itu sendiri, persepsian dialisis dan situasi klinis di mana dialisis dilakukan. Faktor terkait obat termasuk berat dan ukuran molekul, derajat pengikatan protein dan volume distribusi. Faktor-faktor yang bervariasi antar pasien adalah komposisi filter dialisis, area permukaan filter, darah, dialisat dan laju ultrafiltrasi dan apakah unit dialisis menggunakan ulang filter dialisis atau tidak. Membran dialisis terkini biasanya dibuat dari bahan semi-sintetik atau sintetik (seperti polisulfon, polimetilakrilat atau poliakrilonitril), dan mempunyai ukuran pori lebih besar dan membuat sebagian besar solut dapat lewat, termasuk obat-obatan dengan berat molekul ≤20.000 Dalton.

Diskusi Kasus

Menerapkan langkah-langkah evaluasi terapeutik pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, saat ini diketahui pasien sedang menjalani terapi hemodialisis 2 kali seminggu, dengan resep dialisis sebagai berikut :lama 5 jam, Qb 200, UFG 1500-2000, Qd 500

dan heparin reguler. Evaluasi obat-obatan pasien terkait dengan fungsi ginjal dapat dilihat di tabel 2.

Pada pasien ini tidak ada obat-obatan yang dikontraindikasikan pada hemodialisis dan tidak ada obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit, namun demikian ada beberapa hal yang perlu diperhatikan. Beberapa obat-obatan, seperti rifampicin, pirazinamid, ramipril, clonidine dan metilprednisolon perlu diberikan setelah HD oleh karena mengalami eliminasi pada saat tindakan. Selain itu terapi rifampicin diketahui dapat menurunkan kadar dan efektivitas terapi metilprednisolon dan asam mikofenolat, oleh karena itu pemantauan efektivitas terapi dibutuhkan untuk menyesuaikan dosis sesuai respons terapi.

Kesimpulan

Penyesuaian terapi pada individu dengan gangguan ginjal kronik memerlukan pengetahuan mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik obat terkait. Penyesuaian dosis obat biasa dimulai apabila laju klirens ginjal pasien sudah kurang dari 30 ml/1.73m², namun pada beberapa kasus sudah harus dipertimbangkan saat turun di bawah 60 ml/1.73m². Apabila ada keraguan mengenai ketepatan dosis obat pada pasien dengan PGK maka bisa dikonsultasikan dengan ahli farmakologi klinik atau konsultan ginjal hipertensi. MD

Daftar Pustaka:

- Clin J Am Soc Nephrol 13: 1254-1263, 2018
- Kidney International (2011) 80, 1122-1137
- Dtsch Arztebl Int 2010; 107(37): 647-56

Tabel 1. Penyesuaian dosis farmakoterapi pada individu dengan gangguan ginjal kronik

Langkah-langkah

| | |
|-----------|---|
| Langkah 1 | Lengkapi anamnesis, data demografik dan data klinis terkait |
| Langkah 2 | Perkirakan eGFR pasien |
| Langkah 3 | Evaluasi farmakoterapi yang sedang diberikan |
| Langkah 4 | Kalkulasikan dosis masing-masing pengobatan |
| Langkah 5 | Pantau efektivitas dan efek samping terapi |
| Langkah 6 | Sesuaikan dosis terapi sesuai pemantauan |