

## Penyesuaian Dosis Obat Berdasarkan Nilai Kreatinin Klirens pada Pasien Geriatri Rawat Inap di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Indonesia

*Drug Dosage Adjustment based on Creatinin Clirens in Hospitalized Geriatric Patients in RSUP dr. Kariadi Semarang, Indonesia*

Noor Haryati, Fita Rahmawati\*, Djoko Wahyono

Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Fita Rahmawati: Email: malihahanun@yahoo.com

Submitted: 01-06-2019

Revised: 12-06-2019

Accepted: 12-06-2019

### ABSTRAK

Pasien geriatri biasanya mengalami *multipathology* dan *polypharmacy* yang dapat mengakibatkan munculnya respon yang berlebihan seperti efek samping bahkan efek toksik. Untuk menghindari hal ini diperlukan penyesuaian dosis berbasis farmakokinetika individual. Penelitian ini bertujuan untuk melihat persentase obat yang membutuhkan *adjustment dose* pada pasien geriatri berdasarkan kreatinin klirens ginjal yang diukur dengan formula *Cockcroft-Gault* dan menganalisa hubungan ketepatan pendosisan dengan *outcome clinic*. Penelitian dilakukan dengan rancangan *cross-sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif melalui penelusuran data rekam medis pasien geriatri rawat inap yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2017. Data yang diamati adalah regimen pengobatan, serum kreatinin, *outcome clinic* dan *adverse drug reaction* yang terjadi. Selanjutnya dilakukan estimasi kreatinin kliren yang dilanjutkan dengan menilai kesesuaian dosis dengan referensi dan formula Giusti Hayton. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan uji *Chi-square* dengan SPSS untuk menganalisa pengaruh penyesuaian dosis dengan *clinical outcome*. Hasil penelitian menunjukkan dari 100 rekam medis pasien yang memenuhi inklusi terdapat 99 pasien yang mendapatkan obat dan memerlukan penyesuaian dosis. Pasien yang mendapatkan regimen pengobatan tepat sebesar 73%. Dari 785 obat yang diresepkan, 353 (44,97%) obat memerlukan penyesuaian dosis. Dari obat-obat yang memerlukan penyesuaian dosis tersebut 322 (91,22 %) sudah tepat dan 31 (8,78 %) belum tepat. Obat-obat yang belum tepat dosis adalah ketorolak injeksi, ranitidin injeksi dan beberapa jenis antibiotik (meropenem injeksi, levofloksasin tablet, dan sefiksim tablet). Tidak ada hubungan yang bermakna antara ketepatan dosis dengan *outcome clinic* ( $p=0,289$ ).

**Kata kunci:** geriatri, kreatinin klirens, penyesuaian dosis, *outcome clinic*.

### ABSTRACT

Geriatric patients usually experience *multipathology* and *polypharmacy* which can lead to excessive responses such as side effects and even toxic effects. To avoid this it is necessary to adjust the dose based on individual pharmacokinetics. This study aims to look at the percentage of drugs that require adjustment doses in geriatric patients based on renal creatinine measured by the *Cockcroft-Gault* formula and analyze the relationship of exact dosing with clinical outcome. The study was conducted with a *cross-sectional* design with retrospective retrieval of data through tracing medical records of inpatient geriatric patients who were treated at RSUP dr. Kariadi Semarang in 2017. The data observed were treatment regimens, serum creatinine, clinical outcome and adverse drug reaction that occurred. Furthermore, the estimated creatinine clearance was followed by assessing the suitability of the dose with the reference and formula Giusti Hayton. Data analysis was carried out descriptively and *Chi-square* test with SPSS to analyze the effect of dose adjustment with clinical outcomes. The results showed that out of 100 medical records of patients who fulfilled the inclusion there were 99 patients who received the drug and needed a dose adjustment. Patients who received the right treatment regimen were 73%. Of the 785 prescribed drugs, 353 (44.97%) drugs required a dose adjustment. Of the drugs that require a dose adjustment, 322 (91.22%) are correct and 31 (8.78%) are not correct. Drugs that have not been properly dosed are ketorolac injection, ranitidine injection and several types of antibiotics (meropenem injection, levofloxacin tablets, and

cefixime tablets). There was no significant relationship between the accuracy of the dose and the clinic outcome ( $p = 0.289$ ).

**Keywords:** geriatrics, creatinine clearance, dose adjustment, *clinical outcome*.

## PENDAHULUAN

Salah satu perubahan yang sering terjadi seiring dengan proses penuaan adalah penurunan fungsi ginjal. Hal ini disebabkan oleh perubahan faktor anatomis, fisiologis dan klinis. Masa ginjal semakin menurun dan pada usia 70 tahun sekitar 30-50 % jaringan glomerulus kortikal telah hilang. Untuk setiap dekade di atas usia 40 tahun, *Glomerular Filtration Rate* (GFR) menurun sekitar 10 ml/menit sehingga pada usia 70 tahun GFR telah menurun sekitar 30 ml/menit. Penurunan fungsi ginjal pada penuaan ini bersifat irreversible (Chan dkk., 2014). Proses penuaan juga diperparah oleh faktor klinis yang menjadi faktor resiko terjadinya penyakit gangguan ginjal. Faktor klinis yang dimaksud adalah penyakit kronis yang diderita seperti hipertensi, diabetes, hiperlipidemia, penyakit kardio vaskuler, dll (Mallappallil dkk., 2014).

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan penyesuaian dosis pada pasien lanjut usia belum sepenuhnya dilakukan. Penelitian yang dilakukan oleh Alahdal (2011) menunjukkan dari 502 obat yang diteliti, 196 (39 %) memerlukan penyesuaian dosis dimana 92 (46,9 %) sudah diberikan penyesuaian dosis dan 104 (53,1%) belum diberikan penyesuaian dosis. Penelitian lain dilakukan oleh Praptiwi (2017) menunjukkan 21 % pasien mendapatkan obat dengan tepat dosis dan 79 % tidak tepat dosis. Dari 184 kasus pengobatan yang diteliti 42,39 % diberikan dengan tepat dosis dan 57,61 % tidak tepat dosis. Pada tahun 2006 KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) menyarankan pemeriksaan kreatinin pada pasien usia di atas 60 tahun terutama pada pasien yang memiliki faktor resiko penyakit ginjal (Mallappallil dkk., 2014). Penghitungan kreatinin klirens diperlukan untuk mengetahui apakah pasien mengalami penurunan fungsi ginjal, serta bagaimana regimen obat yang tepat untuk memperoleh tujuan terapi yang direncanakan. Pada pasien geriatri penurunan fungsi ginjal seringkali tidak terlihat karena tertutup oleh nilai serum kreatinin yang normal. Tetapi setelah dilakukan penghitungan nilai kreatinin klirens terlihat bahwa kemampuan fungsi ekskresi pada ginjal sudah mengalami penurunan.

Untuk obat-obat yang larut dalam air (*hidrosoluble*), menurunnya laju filtrasi glomerulus akan berdampak obat lama berada di tubuh. Akibatnya dapat terjadi *Adverse Drug Reaction* (ADR) terutama obat yang diekskresi ginjal dalam bentuk utuh (*unchanged*) dengan nilai *fraction excreted unchanged* ( $f \geq 30\%$ ) (Lea-Henry dkk., 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Corsonello (2005) menunjukkan bahwa terjadi ADR pada  $\pm 30\%$  pasien geriatic dengan gangguan fungsi ginjal yang tersembunyi. Upaya untuk menghindari munculnya ADR karena akumulasi obat di ginjal adalah menghindari penggunaan obat nefrotoksik dan penyesuaian dosis obat sesuai dengan klirens pasien (Montañés-Pauls dkk., 2009).

Tujuan dilakukan penelitian adalah mengidentifikasi prevalensi pasien geriatri yang mengalami penurunan fungsi ginjal sehingga memerlukan *adjustment* dosis dalam pengobatannya, mengidentifikasi kesesuaian dosis pada pengobatan pasien geriatri, dan menganalisis hubungan kesesuaian dosis terhadap *outcome clinic*. Hasil penelitian diharapkan dapat bermanfaat untuk Apoteker dan pembuat kebijakan di Rumah Sakit sehingga dapat memberikan jaminan pelayanan yang aman kepada pasien dan kerusakan ginjal yang lebih parah dapat dicegah.

## METODOLOGI

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan secara retrospektif di RSUP dr Kariadi, Semarang.

### Subyek Penelitian

Populasi penelitian adalah rekam medis pasien geriatri. Sejumlah 100 rekam medis pasien digunakan sebagai sampel dalam penelitian ini yang ditetapkan secara *accidental sampling*. Kriteria Inklusi yang digunakan adalah rekam medis pasien geriatri rawat inap yang dirawat pada tahun 2017 di RSUP Dr. Kariadi, berusia  $\geq 60$  tahun, data rekam medis lengkap (terdapat data serum kreatinin, berat dan tinggi badan pasien, regimen terapi). Pasien yang menjalani hemodialisa, pasien

dengan masa perawatan <48 jam dieksklusi dari penelitian ini.

### Penghitungan Penyesuaian Dosis

Tahap - tahap yang dilakukan dalam penyesuaian dosis obat sesuai fungsi ginjal adalah:

Menghitung estimasi Kreatinin klirens pasien dengan formula Cockcroft Gault (Cockcroft and Gault, 1976):

Laki-laki:

$$CrCl = \frac{(140 - \text{usia (tahun)}) \times \text{Berat Badan (kg)}}{72 + \text{Serum Creatinin } \left(\frac{mg}{dl}\right)}$$

Perempuan:

$$CrCl = \frac{0,85 \times (140 - \text{usia (tahun)}) \times \text{Berat Badan (kg)}}{72 + \text{Serum Kreatinin } \left(\frac{mg}{dl}\right)}$$

Untuk pasien dengan *total body weight (TBW)* > 125 % *ideal body weight (IBW)* maka *adjusted body weight (ABW)* dihitung dengan formula:

$$ABW = IBW + 0,4 (TBW - IBW)$$

Dimana:

Laki-laki:

$$IBW = 50 \text{ kg} + \{2,3 \times (\text{tinggi badan (inch)} - 60)\}$$

Perempuan:

$$IBW = 45,5 \text{ kg} + \{2,3 \times (\text{tinggi badan (inch)} - 60)\}$$

Menilai kesesuaian dosis yang diberikan pasien. Kesesuaian dosis pemberian obat dinilai berdasarkan:

Dosis penyesuaian obat pada literatur *Drug Information Handbook (DIH)* edisi 22 th 2014 dan *Renal Pharmacotherapy* (2013).

Formula Giusti Hayton, menggunakan fraksi obat yang diekskresikan dalam bentuk utuh (f) sebagai berikut (Shargel dkk.,2005):

$$G = \frac{K^U}{K^N} = 1 - f \left(1 - \frac{CL_R^U}{CL_R^N}\right)$$

Dosis penyesuaian = G x Dosis normal

dimana, G: faktor Giusti Hayton; F: fraksi obat yang diekskresi "*unchanged*" melalui urin;  $CL^U$ : Klirens kreatinin pasien gangguan ginjal;  $CL^N$ : Klirens kreatinin normal;  $K^U$ : tetapan kecepatan eliminasi pasien gangguan ginjal;  $K^N$ : tetapan kecepatan eliminasi normal.

Menghitung estimasi kadar obat di dalam darah dengan perhitungan  $C_{max}$  dan  $C_{min}$ . Hasil perhitungan ini digunakan untuk mengetahui apakah dosis yang digunakan masuk dalam kisaran terapi sehingga *outcome clinic* dapat tercapai. Formula untuk menghitung  $C_{max}$  dan  $C_{min}$  adalah sebagai berikut:

$$C_{max}^{ss} = \frac{F \times D \times e^{-k t_{max}^{ss}}}{Vd(1 - e^{-k \tau})}$$

$$C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} \times e^{-k(\tau - t_{max}^{ss})}$$

dimana,  $C_{max}^{ss}$ : kadar maksimum pada saat steady state;  $C_{min}^{ss}$ : kadar minimum pada saat steady state; F: ketersediaan obat; Vd: volume distribusi; K: tetapan eliminasi obat;  $\tau$ : interval pemberian obat (Wahyono, 2012)

### Observasi *outcome clinic*

Observasi terhadap *Outcome clinic* meliputi target terapi yang harus dicapai (efektivitas) dan toksisitas/efek samping terapi. Target terapi untuk setiap indikasi terapi obat meliputi parameter klinis yang ditetapkan dalam referensi. Parameter klinis ditentukan untuk setiap kondisi medis seperti HbA1C untuk parameter diabetes, *International Normalized Ratio (INR)* untuk antikoagulan, dll (Nace dkk, 2012). Pada penelitian ini dilakukan pengamatan *outcome clinic* pada pasien baik yang mendapatkan pengobatan dengan dosis yang tepat atau tidak. Parameter klinis yang dicapai pada akhir perawatan diamati untuk melihat pengaruh terapi obat yang diberikan. ADR dan efek toksis yang muncul karena dosis berlebih juga diamati.

### Analisis Data

Analisis data secara deskriptif dilakukan untuk mengetahui karakteristik pasien. Analisis statistik *Chi-square* digunakan untuk mengetahui hubungan ketepatan pendosisan terhadap *outcome clinic*.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik pasien geriatri (Tabel I). Umur pasien geriatri rata-rata  $70 \pm 0,73$  tahun dengan jenis kelamin laki-laki 47 % dan perempuan 53 %. Hal ini sesuai dengan data Badan Pusat Statistik Propinsi Jawa Tengah tahun 2017 yang menunjukkan bahwa usia harapan hidup mencapai 74,18 tahun pada tahun 2018. Usia ini mengalami peningkatan

Tabel I. Karakteristik Pasien Geriatri di RSUP Dr. Karyadi, Semarang

Karakteristik	Jumlah pasien (n =100)	Rata - rata ± SD
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	47	
Perempuan	53	
<b>Usia (tahun)</b>		70±0.73
60-69	63	
70-79	23	
>80	14	
<b>Diagnosa utama</b>		
Infeksi	39	
Kanker	30	
Jantung	11	
Infark Serebral	7	
DM tipe 2	6	
Gagal ginjal	3	
Hipertensi	2	
Fraktur	2	
<b>Jumlah resep per pasien (obat)</b>		8±0.41
1-4	20	
≥ 5	80	
<b>Nilai CrCl (ml/min)</b>		38,15±0.66
>90	0	
60 -89	7	
45 - 59	23	
30 - 44	43	
15 - 29	22	
<b>Length of stay (hari)</b>		9±1.07
< 4	14	
4 - 7	28	
8 -14	37	
15-21	17	
22-30	3	
>30	1	
<b>Status pasien pulang</b>		
Hidup	69	
Mati	31	

Keterangan: CrCl = Creatinin Cliren; CHF = Chronic Heart Failure; DM = Diabetes Mellitus; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, CKD = Chronic Kidney Disease

dari 72,73 tahun pada tahun 2010. Jumlah penduduk lansia perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (8 penduduk lansia laki – laki berbanding 10 penduduk lansia perempuan) (BPS, 2017).

Penyakit-penyakit yang umum diderita pasien geriatri meliputi kanker, Infeksi *Pneumonia*, *Infark Cerebral*, *Congestive Heart Failure*, dan *Diabetes Mellitus* tipe 2. Menurut penelitian Hidayat (2015) penyakit yang

diderita pasien geriatri rawat inap RSUP Dr Kariadi adalah: *Community Acquired Pneumony* (24,08%) *Chronic Heart Failure* (9,85%), *Diabetes Mellitus* (9,4%), *Chronic Kidney Disease /Acute Kidney Injury*, *Stroke Non Hemorrhage*, Kanker masing-masing berjumlah 4,4%.

Hasil estimasi klirens pasien dengan formula Cockcroft-Gault menunjukkan bahwa mayoritas pasien geriatri mempunyai klirens kreatinin dibawah 50 ml/menit. Menurunnya

kreatinin klirens ginjal dapat dipengaruhi oleh beberapa hal seperti penuaan, penyakit degeneratif, obesitas dan penggunaan obat-obatan yang dapat merusak ginjal (nefrotoksis) (Mallappallil dkk., 2014). Salah satu upaya yang dilakukan untuk memperlambat kerusakan ginjal lebih lanjut adalah dengan menghindari penggunaan obat-obat nefrotoksik atau penyesuaian dosis sesuai kemampuan fungsi ginjal. Bila CrCl < 60 ml/min obat-obat tertentu tidak boleh diberikan terlalu lama karena tidak bisa dieliminasi oleh ginjal dalam jumlah cukup. Obat akan terakumulasi di dalam ginjal sebagai obat/metabolit aktif dan berakibat menimbulkan ADR dan bahkan menyebabkan toksisitas (Hartmann dkk., 2010).

Pada penelitian ini terdapat 787 obat diresepkan dan rata-rata pasien mendapatkan 8±0,41 obat (rentang 2 - 16 obat) selama perawatan. Penggunaan ≥ 5 obat dikategorikan polifarmasi. Dampak polifarmasi dapat meningkatkan biaya obat dan ketidakpatuhan, meningkatkan ADR, interaksi obat, sindrom geriatri dan menurunnya kapasitas fungsional (Maher dkk, 2014).

Sejumlah 27 % pasien geriatri menggunakan obat yang memerlukan penyesuaian dosis. Dari 785 obat yang diresepkan terdapat 353 (44,97 %) obat memerlukan penyesuaian dosis. Obat yang diberikan dengan dosis yang tepat sejumlah 322 (91,22%) dari jumlah obat yang perlu penyesuaian dosis (n=353). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketidaksesuaian regimen pengobatan disebabkan karena: ketidaktepatan dosis, ketidaktepatan interval dan adanya kontra indikasi pada kreatinin klirens yang rendah (Tabel II).

Obat-obat yang belum tepat penyesuaian dosisnya adalah:

#### **Ketorolak injeksi**

Obat - obat *Non Steroid Anti Inflamasi* seperti ketorolak sering digunakan untuk mengatasi nyeri. Efek samping yang dapat muncul berupa perdarahan dan gangguan pada gastro intestinal. Kelompok usia geriatri beresiko mendapatkan efek samping tersebut. Disamping itu, resiko hiperkalemia dan hiponatremia dapat terjadi karena penghambatan *prostaglandin* ginjal. Ketorolak juga dapat meningkatkan *Acute Kidney Disease* terutama bila ada komorbid seperti hipertensi,

diabetes dan *Chronic Heart Failure* (Chan dkk., 2014).

Ketorolak dengan f = 60 % memerlukan penyesuaian dosis pada gangguan ginjal. Pada penelitian ini dosis ketorolak injeksi yang digunakan bervariasi, ada yang sudah tepat, tetapi ada pula yang belum tepat. Rata - rata digunakan selama 5 hari. Ketidaktepatan ditemukan pada pemakaian dosis 30 mg / 8 jam pada pasien dengan CrCl 10-50 ml/menit. Menurut pustaka, dosis penyesuaian ketorolak adalah 7,5-15 mg/6 jam atau maksimal 60 mg/hari (Lacy dkk, 2014 dan Golightly dkk, 2013), sedangkan dosis penyesuaian menurut formula Giusti Hayton adalah 7,5-20 mg/6 jam. Efek analgetik tercapai, tetapi pada satu kasus ditemukan peningkatan serum kreatinin dari 0.9 menjadi 1.4 ml/menit yaitu pada pemakaian selama 12 hari. Efek samping berupa perdarahan dan nyeri *gastro intestinal* tidak terjadi dikarenakan digunakan bersama Ranitidin injeksi.

#### **Ranitidin injeksi**

H2 bloker digunakan secara luas untuk penyakit ulkus peptik, GERD (*Gastro-Esophageal Reflux Disease*) dan *stress ulcer*. Ranitidin injeksi diekskresi melalui ginjal dengan fraksi ekskresi 70%. Dengan demikian, ada hubungan antara penurunan GFR dan farmakokinetik obat H2 Bloker. Pada Ranitidin kadar obat plasma meningkat 200% pada GFR <30 ml/menit dan meningkat 300% pada GFR <20 ml/menit bila dibandingkan dengan GFR normal. Resiko efek samping obat berupa perubahan mental status meningkat pada dosis yang tidak tepat, tetapi akan hilang bila obat dihentikan. Disamping itu resiko penggunaan antagonis reseptor H2 ini dapat menurunkan efektifitas pengikat fosfat (seperti : CaCO<sub>3</sub>) dan menyebabkan pasien rentan terhadap infeksi nosokomial (Manlucu dkk., 2005).

Pada penelitian ini ditemukan penggunaan ranitidin injeksi yang belum tepat dosis, yaitu 50 mg/8 jam pada CrCl 10-50 ml/menit. Dosis penyesuaian ginjal adalah 50 mg / 18-24 jam (Lacy dkk, 2014) dan 25 mg/6-8 jam menurut formula Giusti Hayton. Ketidaktepatan dosis pada penelitian ini tidak memberikan efek samping yang dapat diamati dikarenakan digunakan dalam jangka pendek (rata-rata 5 hari).

Tabel II. Daftar Obat-obat yang Belum Tepat Penyesuaian Dosis

Nama Obat	Jumlah peresepan	CrCl (ml/min)	Dosis digunakan	Dosis Penyesuaian		Ket (*)
	N (%)			DIH / Renal Pharmacotherapy	Formula Giusty Hayton	
Ketorolak i.v	6 (1.7)	10-50	30 mg/8 jam	7,5-15 mg/6 jam	7,5 -20 mg/6 jam	I
Ranitidin i.v	4 (1.1)	10-50	50 mg/8 jam	50 mg/18-24 jam	25/6-8 jam	I
Metformin p.o	3 (0.8)	< 30	500 mg/12 jam	Tidak direkomendasi	175-350mg/12 jam	KI
		30-45	500 mg/8 jam	250-500mg/12 jam	200-450 mg/ 8jam	I
<b>Antibakteri</b>						
Sefiksim p.o	3 (0.8)	21-60	200 mg/12 jam	260 mg/24 jam	150 mg/12 jam	DI
Siprofloksasin i.v	3 (0.8)	10-50	400 mg/12 jam	200-300 mg/12 jam	250-300 mg/12 jam	D
Levofloksasin p.o	2 (0.6)	10-50	500 mg/8 jam	Inisial 500 mg lanjut 250mg/24 jam	500 mg/24 jam	I
Meropenem I,v	2 (0.6)	>50	1 g/12 jam	1-2 g/8 jam	650-1250mg/8 jam	I
		35	1 g/8 jam	0,5-2 g/12 jam	0,25-1 g/8 jam	I
Ampisilin sulbaktam i.v	1 (0.3)	25	1,5 g/8jam	1,5-3 g/12 jam	0,6-1,1 g/8 jam	I
Cefepim i.v	1 (0.3)	25	1 g/ 8 jam	1-2 g / 24 jam	200-750 mg/8 jam	I
<b>Diuretik</b>						
Spironolakton p.o	1 (0.3)	16,47	25 mg/24 jam	Tidak direkomendasi	10-20 mg/24 jam	KI
Mannitol i.v	1 (0.3)	25	25 g/6 jam	Kontra indikasi	4,5-17,5 g/6 jam	KI
Na Fonda-parinux s.c	1 (0.3)	29,5	2,5 mg/24 jam	Kontra indikasi	1,1 mg/24 jam	KI
Telbivudin p.o	1 (0.3)	37,80	600 mg/24 jam	600 mg/48 jam	450 mg/24 jam	I
		<30	10 mg/12 jam	10 mg/24 jam	8 mg/24 jam	I

Keterangan: DIH: Drug Information Handbook edisi 22,2014; i.v: intra vena; p.o: peroral; s.c: sub cutan; CrCl: Kliren Kreatinin yang dihitung dengan formula Cockroft-Gault; I: tidak tepat interval; D: tidak tepat Dosis; DI : tidak tepat dosis dan interval; KI: tidak tepat karena kontra indikasi; (\*): ketidaksesuaian dibandingkan Pustaka DIH/Renal Pharmacotherapy

### Metformin

Metformin digunakan untuk menurunkan kadar gula darah terutama pada pasien DM dengan obesitas. Penggunaan Metformin dikontraindikasikan pada GFR < 30 ml/menit, sedang pada GFR 30-45 ml/menit dapat digunakan dengan dosis yang disesuaikan. Masalah utama yang dapat terjadi berupa akumulasi metformin yang menyebabkan Lactat Acidosis (LA). LA dapat terjadi bila konsentrasi plasma metformin >20 mg/L dan berakibat fatal bila mencapai 50 mg/L. Range terapeutik kadar plasma Metformin berkisar 0.3-1 mg/L, dengan kadar palung 0.7 mg/L. Metformin diekskresi 90 % melalui ginjal dalam bentuk utuh berkorelasi dengan GFR. Pada banyak kasus, pemakaian Metformin diikuti dengan kenaikan serum kreatinin (SCr) (Heaf, 2014).

Pada penelitian ini, hasil perhitungan estimasi kadar plasma metformin pada CrCl <30 ml/menit masih dalam range terapi (0,45 mg/L) sehingga tidak terjadi LA. Efek samping toksisitas metformin berupa muntah dan diare tidak teramati dikarenakan penggunaan metformin dibarengi dengan omeprazole atau ranitidin. Pada kasus ini terlihat peran Farmasi klinis merekomendasikan penghentian metformin dikarenakan kontra indikasi dengan CrCl pasien.

Pada pasien dengan CrCl 30-45 ml/menit, pendosisan Metformin belum tepat. Dosis metformin digunakan 500 mg/8 jam. Dosis penyesuaian menurut pustaka 250-500 mg/12 jam (Lacy dkk,2014 dan Golightly dkk, 2013) dan 200-450 mg/8 jam menurut formula Giusti Hayton. Peningkatan serum kreatinin berkisar 0.5 mg/L terjadi pada satu kasus pasien, sehingga Metformin dihentikan.

### Antibakteri

#### Quinolon

Quinolon termasuk *Concentration Dependent Killers*. Antibiotik ini memberikan efek bakterisidal tergantung konsentrasi obat plasma. Penyesuaian dosis dilakukan dengan memperpanjang interval pemberian obat dan mempertahankan kadar plasma tetap di atas *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC). Quinolon dapat menyebabkan cedera ginjal akut melalui reaksi hipersensitivitas akut, menghambat *System Renin Angiotention*, meningkatkan tekanan *intraglomerulus* dan meningkatkan serum kreatinin (Eyler dan Shvets, 2019).

Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan Quinolon yang sering digunakan. Pada penelitian ini Ciprofloksasin yang diberikan tidak tepat dosis. Dosis yang digunakan 400 mg/12 jam, sedangkan dosis penyesuaian menurut Lacy dkk (2014) dan Golightly dkk (2013) pada CrCl 10-50 ml/menit adalah 200-300 mg/12 jam, dan menurut formula Giusti Hayton 250-300 mg/12 jam. *Outcome clinic* tercapai pada kasus ini. Efek samping seperti diare *headache*, *nausea* tidak terjadi. Kenaikan SCr tidak dapat diamati karena tidak ada pemeriksaan SCr setelah penggunaan obat.

Levofloksasin digunakan tidak tepat interval pada penelitian ini. Dosis yang digunakan 500 mg/8jam, sedangkan dosis penyesuaian menurut pustaka adalah 500 mg pada dosis inisial dilanjutkan 250 mg/24 jam (Lacy dkk,2014 dan Golightly dkk, 2013). Dosis penyesuaian menurut formula Giusti Hayton adalah 500 mg/ 24 jam. Sama seperti Siprofloksasin, kenaikan SCr dan kejadian efek samping (diare *headache*, *nausea*) tidak teramati.

#### Beta lactam

*Beta lactam* memberikan efek bakterisidal tergantung waktu (*Time Dependent killers*). Penyesuaian dosis dilakukan dengan penurunan dosis dan mempertahankan interval pemberian obat untuk memaksimalkan konsentrasi plasma obat berada di atas MIC (Eyler dan Shvets, 2019).

Pada penelitian ini golongan *Beta Lactam* yang belum tepat penyesuaian dosis adalah Cefepim (Sefalosporin generasi keempat), Sefiksim (Sefalosporin generasi ketiga), Meropenem (Carbapenem) dan Ampisilin Sulbaktam (Penisilin).

Cefepim digunakan terbatas pada *severe* infeksi. Kurang lebih 85 % obat utuh diekskresikan melalui ginjal dan dapat meningkatkan serum kreatinin pada penurunan fungsi ginjal. Efek samping yang muncul karena kelebihan dosis adalah nyeri perut dan gangguan *Central Nerfous System*, tetapi jarang terjadi (Kim dkk., 2012).

Pada penelitian ini Cefepim digunakan tidak tepat interval. Dosis Cefepim yang digunakan 1g/8 jam, melebihi dosis penyesuaian menurut pustaka yaitu 1-2 g/24 jam. Sedangkan dosis penyesuaian menurut Giusti Hayton adalah 200-750 mg/8 jam pada CrCl 25 ml/menit. Efek samping yang teramati karena

*overdosis* adalah kenaikan SCr dari 2,1 menjadi 2,9 mg/L dan menyebabkan *severe depressive*.

Meropenem merupakan antibiotik yang memiliki spektrum aktifitas yang luas (*broad spectrum*). Pada penelitian ini dosis meropenem tidak tepat dosis dan interval. Pada satu kasus ditemukan pemakaian dosis subterapeutik, yaitu 1g/12 jam, dimana seharusnya diberikan 1-2 g / 8 jam pada CrCl > 50 ml/menit (Lacy dkk,2014) dan 650-1250 mg/8 jam menurut formula Giusti Hayton. *Outcome clinic* tidak tercapai ditandai dengan sepsis.

Ketidaktepatan pendosisan meropenem juga terjadi pada pasien dengan CrCl 35 ml/menit. Ketidaktepatan ini disebabkan ketidaktepatan interval pemakaian. Demikian juga dengan ampicilin sulbaktam. Untuk sefiksime, terjadi ketidaktepatan dosis dan interval. Dosis yang digunakan dan dosis penyesuaian yang seharusnya diberikan (Tabel II). Efek samping yang terjadi karena kelebihan dosis ketiga obat tersebut adalah gangguan *Central Nervous System* seperti pusing dan *seizure* (Eyler dan Shvets, 2019). Pada penelitian ini efek samping tersebut tidak terjadi. Kenaikan SCr dari 1,2 menjadi 2,1 ml/menit terjadi pada pemakaian Meropenem.

#### **Diuretik**

Spironolakton merupakan diuretik hemat kalium yang harus digunakan dengan hati-hati karena dapat menyebabkan hiperkalemi (Ponticelli dkk., 2015). Pada penurunan fungsi ginjal, efek samping hiperkalemi tersebut dapat dihindari dengan penggunaan bersama tiazid, furosemide atau keduanya (Hartman, 2010). Menurut pustaka, pada CrCl < 30 ml/menit penggunaan obat ini sebaiknya dihindari (Lacy dkk, 2014). Pada penelitian ini efek samping hiperkalemi tidak terjadi karena digunakan bersama furosemid.

Manitol merupakan *diuretic osmotic* yang digunakan untuk menurunkan tekanan intra kranial. Penggunaan manitol pada penurunan fungsi ginjal dikontraindikasikan karena dapat meningkatkan kejadian *Acute Kidney Injury (AKI)* (Kim dkk., 2014). Pada penelitian ini penggunaan manitol tidak tepat. Kenaikan SCr tidak dapat dilaporkan karena belum ada data SCr setelah penggunaan obat ini.

#### **Sodium Fondaparinux**

*Sodium Fondaparinux* diekskresi melalui ginjal dengan f = 77 %. Menurut pustaka, pada

GFR <30 ml/menit obat ini dikontraindikasikan (Lacy dkk, 2014 dan Golightly dkk, 2013). Dosis penyesuaian menurut Giusti Hayton adalah 1,1 mg/24 jam. Pada penelitian yang dilakukan Turpie, dkk (2008), pemberian fondaparinux 1,5 mg/24 jam pada pasien dengan CrCl 20-50 mL/min dibandingkan dengan pemberian fondaparinux 2,5 mg/24 jam pada pasien dengan CrCl >50 mL/min mempunyai konsentrasi plasma yang sama sehingga keamanan terhadap resiko pendarahan juga tidak berbeda. Pada penelitian ini, dosis fondaparinux yang digunakan tidak tepat dosis (2,5 mg/24 jam). Tidak terjadi pendarahan pada *overdosis* ini karena digunakan jangka pendek (3 hari).

#### **Telbivudin**

Telbivudin diekskresi melalui ginjal dengan f = 42%. Penggunaan jangka panjang dengan dosis yang berlebih dapat meningkatkan resiko *Chronic Kidney Disease* (Gane dkk., 2014) Pada penelitian ini pemakaian telbivudin belum tepat interval. Dosis yang digunakan 800 mg/ 24 jam pada CrCl 37,8 ml/menit. Dosis penyesuaian 600 mg/48 jam (Lacy dkk,2014 dan Golightly dkk, 2013), sedang dosis penyesuaian menurut formula Giusti Hayton 450 mg/24 jam.

#### **Loratadin tablet**

Loratadin diekskresi melalui ginjal dengan f = 40 %. Pemakaian loratadin pada ginjal normal dibandingkan dengan penggunaan pada CrCl >30 ml/menit dan pada CrCl <15 ml/menit tidak berbeda signifikan pada pengamatan T1/2, Cmax dan tmax (Davila dkk, 2013). Dosis loratadin pada ginjal normal 10 mg/24 jam. Penggunaan pada geriatri dikehendaki dosis rendah karena sensitif terhadap efek samping pada Susunan Syaraf Pusat. ADR yang dapat muncul berupa pusing, mulut kering, mengantuk dan *somnolence* yang dapat menyebabkan jatuh (Coggins, 2013).

Pada penelitian ini loratadin digunakan tidak tepat interval, yaitu dosis 10 mg/12 jam selama 3 hari. Tidak ditemukan ADR pada pemakaian jangka pendek ini.

#### **Hubungan ketepatan dosis dengan *outcome clinic***

Persentase tepat dosis dengan *outcome clinic* tercapai sebesar 58 % dan 14 % tidak tercapai. Sedangkan persentase tidak tepat dosis dengan *outcome clinic* tercapai sebesar 19



Tabel III. Hubungan Ketepatan Dosis dengan *Outcome Clinic*

Dosis penyesuaian	Ketercapaian <i>outcome clinic</i>		Jumlah (N)	p
	Tidak tercapai	tercapai		
Tidak tepat	8	19	27	0.289
Tepat	14	58	72	
Jumlah	22	77	99	

% dan tidak tercapai 8%. Data hubungan ketepatan dosis dengan *outcome clinic* (Tabel III).

Hasil uji statistik dengan Chi Square menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara ketepatan dosis penyesuaian ginjal pada penurunan fungsi ginjal pasien geriatri dengan *outcome clinic* (p=0,289).

Setiap obat mempunyai variabilitas yang besar antara kadar obat dalam plasma dengan respon pada masing-masing individu. Faktor obesitas atau kekurangan gizi dan adanya penyakit lain sangat mempengaruhi farmakokinetika obat dan respon klinik seperti gagal jantung (Flurie dkk, 2015.). Penelitian yang dilakukan oleh Praptiwi (2015) menunjukkan bahwa ketepatan dosis tidak berhubungan signifikan dengan *outcome clinic* tetapi konsultasi gizi mempengaruhi *outcome clinic* pada pasien DM tipe 2 geriatri dengan gangguan fungsi ginjal.

### KESIMPULAN

Hampir semua pasien geriatri (99 %) mendapatkan resep yang memerlukan penyesuaian dosis karena mengalami penurunan fungsi ginjal. Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara kesesuaian dosis dengan *outcome clinic* (p = 0.289). Peran Farmasi Klinik perlu ditingkatkan untuk mengawal pengobatan yang tepat dan aman bagi pasien.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia sebagai penyandang dana dalam penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

Alahdal, Abdulrahman M., and Elberry Ahmed A, 2012, Evaluation of Applying Drug Dose

Adjustment by Physicians in patients with Renal Impairment, *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ* 20, no. 3 (July 2012): 217-20

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3745053/> (diakses tanggal 26/6/2018)

BPS, 2017, Profil Lansia Provinsi Jawa Tengah 2017, Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Tengah Katalog 4104001.33 <https://jateng.bps.go.id/publication/2018/08/24/9cc4db415868cd91d614bbe8/profil-lansia-provinsi-jawa-tengah-2017.html> (diakses tanggal 13-5-2019)

Chan, J., Bajnath, A., Fromkin, B., Haine, D., Paixao, R., Sandy, D., dkk., 2014. Ketorolac Prescribing Practices in an Acute Care Hospital and the Incidence of Acute Renal Failure. *World Journal of Nephrology and Urology*, 3: 113-117-117. <https://www.wjnu.org/index.php/wjnu/article/view/169> (diakses tanggal 26/3/2019)

Coggins, M.D., 2013, Antihistamine Risks, URL: <http://www.todaysgeriatricmedicine.com/archive/0313p6.shtml> (diakses tanggal 18/5/2019)

Cockcroft, D. W., and M. H. Gault, 1976, Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine, *Nephron* 16, no. 1 (1976): 31-41. <https://doi.org/10.1159/000180580>

Corsonello, Andrea, 2005, Concealed Renal Insufficiency and Adverse Drug Reactions in Elderly Hospitalized Patients, *Archives of Internal Medicine* 165, no. 7 (April 11, 2005): 790. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.790>

David, K; Nielsen, Marcy; Grundy, Paul, 2012, Integrated Comprehensive Medication Management to Optimize Patient Outcomes, Resource Guide, The Patient Centered Medical Home <https://www.pcpcc.org/sites/default/fil>

- es/media/medmanagement.pdf (diakses tanggal 13-5-2019)
- Eyler, R.F. dan Shvets, K., 2019. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, CJN.08140718. <https://cjasn.asnjournals.org/content/early/2019/03/11/CJN.08140718>
- Flurie, R.W. dan Matzke, G.R., 2015. Drug Dosing in the Elderly with Chronic Kidney Disease <https://www.kidneynews.org/kidney-news/special-sections/geriatric-nephrology/drug-dosing-in-the-elderly-with-chronic-kidney-disease-2>.
- Gane, E.J., Deray, G., Liaw, Y.-F., Lim, S.G., Lai, C.L., Rasenack, J., dkk., 2014. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, **146**: 138-146.e5 [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)01359-0/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)01359-0/fulltext)
- Golightly, L., Teitelbaum, I., Kiser, T., Levin, D., dan Barber, G., 2013. Renal Pharmacotherapy, Dosage Adjustment of Medications Eliminated by The Kidneys. Springer Science Business Media, New York
- Hartmann, B., Czock, D., dan Keller, F., 2010. Drug Therapy in Patients with Chronic Renal Failure. *Deutsches Aertzblatt Online*, <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0647>
- Heaf, James, 2014. Metformin in Chronic Kidney Disease: Time for a Rethink. Accessed March 26, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079480/>
- Hidayat, Mahirsyah WWT, 2016, Hubungan Antara Ketepatan Penggunaan Obat Pada Pasien Usia Lanjut Terhadap Efek Samping Dan Lama Perawatan Di Bangsal Rawat Inap RSUP Dr Kariadi Semarang, Magister Farmasi Klinik UGM
- Kim, M.Y., Park, J.H., Kang, N.R., Jang, H.R., Lee, J.E., Huh, W., dkk., 2014. Increased risk of acute kidney injury associated with higher infusion rate of mannitol in patients with intracranial hemorrhage: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, **120**: 1340-1348. <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/1>
- Kim, S.Y., Lee, I.S., Park, S.L., dan Lee, J., 2012, Cefepime Neurotoxicity in Patients with Renal Insufficiency. *Annals of Rehabilitation Medicine*, **36**: 159-162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309312/> 20/6/article-p1340.xml
- Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., Lance, L. L., 2014, Drug Information Handbook with International Trade Names Index, 22 Eds, American Pharmacist Assosiation, Lexicom, Hudson, O
- Lea-Henry, T.N., Carland, J.E., Stocker, S.L., Sevastos, J., dan Roberts, D.M., 2018, Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**: 1085-1095. <https://cjasn.asnjournals.org/content/13/7/1085>
- Maher, Robert L, Joseph, Hanlon; Emily R Hajjar, 2014, Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly, Expert Opinion on Drug Safety 13, no. 1 (January 2014): 57-65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
- Mallappallil, M., Friedman, E.A., Delano, B.G., McFarlane, S.I., dan Salifu, M.O., 2014. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management, *Clinical practice (London, England)*, **11**: 525-535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4291282/>
- Manlucu, J., Tonelli, M., Ray, J.G., Papaioannou, A., Youssef, G., Thiessen-Philbrook, H.R., dkk., 2005. Dose-reducing H2 receptor antagonists in the presence of low glomerular filtration rate: a systematic review of the evidence. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **20**: 2376-2384. <https://academic.oup.com/ndt/article/20/11/2376/1829287>
- Montañés-Pauls, B., Sáez-Lleó, C., dan Martínez-Romero, G., 2009. Adjusting the dosage of medication in institutionalised elderly patients with renal failure. *Farmacia Hospitalaria (English Edition)*, **33**: 43-47. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173508509700681>(diakses tanggal 3-1-2019)
- Nace, David K, Nielsen, M, Grundy, P, 2012, Integrated Comprehensive Medication

- Management to Optimize Patient Outcomes, Resource Guide, The Patient Centered Medical Home <https://www.pcpcc.org/sites/default/files/media/medmanagement.pdf> (diakses tanggal 13-5-2019)
- Ponticelli, C., Sala, G., dan Glassock, R.J., 2015. Drug management in the elderly adult with chronic kidney disease: a review for the primary care physician. *Mayo Clinic Proceedings*, **90**: 633–645.
- Praptiwi.,2015, Evaluasi Pendosisan Antidiabetika Oral Pada Pasien DM Tipe 2 Geriatri Dengan Gangguan Fungsi Ginjal Rawat Jalan Di RSUD Sleman Yogyakarta, Magister Farmasi Klinik UGM
- Shargel, L; Wu-Pong, S., Yu A,BC, 2012, Aplied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5 edition, Mc Graw Hills
- Wahyono,D,2012, Farmakokinetika Klinik, Gadjah Mada University Press, p.70-76.