

**KAJIAN POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN GAGAL JANTUNG
DENGAN GANGGUAN FUNGSI GINJAL
DI INSTALASI RAWAT INAP RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA
PERIODE 2009-2013**

Endang Sulistiyowatiningsih*, Sebtia Nurul Hidayati, Yosi Febrianti

Program Studi Farmasi Universitas Islam Indonesia
Corresponding author. Email : endang.pharmacy.uii@gmail.com

Abstract Heart disease is one of the leading cause of death in the world that can induce renal impairment. Aim of this study was to describe potential of drug interaction in treatment of heart failure with impaired renal function. Research conducted in Dr. Sardjito Hospital in Yogyakarta for hospitalized patient. This is a descriptive study with retrospective crosssectional research design from 2009-2013. The result showed 70 patients were eligible from total 119 patients. The most potential of drug interaction were furosemide and ACE inhibitor occurred amongst 35 patients with level significance 3. Meanwhile, furosemide and aspirin were potentially happened in 35 patients with level significance 5, furosemid and digoxin in 27 patients with level significance 1, aspirin and captopril in 25 patients with level significance 4.

Keywords : heart failure, kidney failure, drug interactions

Intisari Gagal jantung adalah salah satu penyebab utama kematian di dunia yang dapat meningkat dengan adanya gangguan pada ginjal. Tujuan penelitian ini untuk menggambarkan interaksi terapi potensial pada pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal. Penelitian ini dilakukan pada pasien yang menjalani rawat inap di RS Dr.Sardjito Yogyakarta. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan rancangan studi potong lintang dan pengambilan data dilakukan secara restrospektif tahun 2009 – 2013. Hasil penelitian menunjukkan 70 pasien memenuhi kriteria inklusi dari total subyek 119 pasien. Interaksi obat yang paling potensial terjadi adalah furosemid dan ACEI sebanyak 35 pasien dengan level signifikansi 3, furosemid dan aspirin pada 35 pasien dengan level signifikansi 5, furosemid dan digoksin dengan level signifikansi 1 serta aspirin dan kaptopril dengan level signifikansi 4.

Kata kunci : gagal jantung, gagal ginjal, interaksi obat

1. PENDAHULUAN

Penyakit jantung masih menjadi penyebab kematian terbesar di dunia, termasuk di Indonesia. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 23,6 juta orang akan meninggal pada tahun 2030. Jumlah tersebut hampir dua kali lipat jumlah orang yang meninggal karena penyakit jantung pada tahun 2008 yang saat

itu diperkirakan berjumlah 17,3 juta orang. Salah satu jenis penyakit jantung yang merupakan penyebab kematian utama di dunia adalah gagal jantung (*Heart Failure*) (Go, dkk., 2013). Angka kejadian gagal jantung di Indonesia belum diketahui tetapi diperkirakan terus meningkat seiring dengan perubahan pola hidup dan peningkatan kesejahteraan. Hal ini akan berdampak

terhadap munculnya penyakit pada organ lain yaitu ginjal. Hal tersebut diakibatkan oleh penurunan kemampuan jantung dalam memompa darah ke seluruh tubuh. Sekitar 70% penyebab kematian penderita gagal ginjal yakni akibat penyakit jantung. Insiden dan prevalensi dari penyakit ginjal kronik semakin meningkat dan diperkirakan mencapai 26 juta di Amerika Serikat. Prevalensi gagal jantung meningkat seiring dengan parahnya kerusakan ginjal (Mosterd dan Hoes, 2007). Kasus gagal jantung pada tahun 2005 menduduki peringkat keenam pada daftar sepuluh besar penyakit di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kejadian gagal jantung di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2013 tercatat sebanyak 738 kasus, sedangkan gagal jantung yang disertai dengan gangguan fungsi ginjal sebanyak 48 kasus.

Pasien gagal jantung pada umumnya sudah mengalami penurunan fungsi organ dan sudah mengalami komplikasi sehingga membutuhkan beberapa obat yang dipakai secara bersamaan. Hal tersebut dapat memacu kemungkinan terjadinya interaksi obat (Gray, *et al.*, 2002). Sebanyak 52 % kategori obat yang terlibat dalam interaksi obat adalah obat-obat kardiovaskular (Rama, *et al.*, 2012). Penelitian mengenai gagal jantung yang disertai gangguan fungsi ginjal belum banyak dilakukan sehingga informasi mengenai hal tersebut masih terbatas. Tingginya angka kejadian interaksi obat pada pasien gagal jantung merupakan suatu masalah yang mendorong adanya suatu pemecahan bersama, guna mengurangi terjadinya DRPs (*Drug Related Problems*).

2. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan rancangan potong lintang dan pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis pasien gagal jantung yang disertai gangguan fungsi ginjal di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 2009-2013. Penelitian dilakukan

pada bulan April – Mei 2014. Populasi target dalam penelitian ini adalah adalah semua pasien dewasa yang didiagnosa gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, periode 2009-2013 yang memenuhi kriteria inklusi yaitu : pasien dewasa berusia ≥ 18 tahun dan pasien yang mendapatkan terapi ≥ 2 macam obat pada hari yang bersamaan. Adapun kriteria eksklusi penelitian ini meliputi : pasien yang meninggal selama menjalani rawat inap, pasien dengan perawatan < 3 hari masa perawatan dan pasien dengan rekam medik yang tidak lengkap yaitu data pemeriksaan laboratorium, komplikasi, keterangan mengenai data pasien (usia, jenis kelamin, lama rawat inap), serta catatan pemberian obat (dosis, rute pemberian, jenis dan waktu pemberian obat) tidak diketahui.

Data yang telah diperoleh akan diolah secara deskriptif mencakup demografi pasien, kajian penyakit penyerta, pola penggunaan obat dan potensi interaksi obat, serta penilaian kesesuaian antara kajian teoritis dengan potensi kejadian klinis yang dilakukan dengan pengkajian secara teoritis menggunakan literatur *Drug Interaction Fact* dan *Stockley's Drug Interactions* serta parameter hasil pemeriksaan laboratorium.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

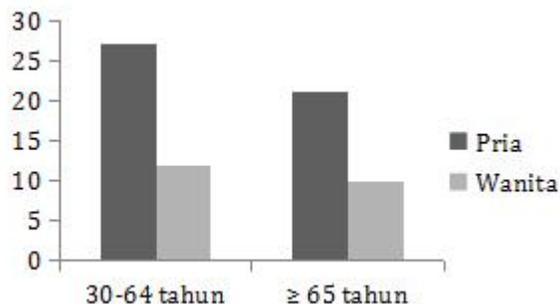
Hasil penelusuran rekam medis dalam periode penelitian diperoleh sebanyak 119 pasien dengan diagnosa gagal jantung yang disertai gangguan fungsi ginjal. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 70 pasien, sedangkan 49 pasien tereksklusi dikarenakan data rekam medis yang tidak lengkap, pasien dengan rawat inap kurang dari 3 hari, dan pasien meninggal selama menjalani rawat inap.

3.1. Karakteristik pasien

3.1.1. Demografi Pasien Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Persentase pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada Gambar 1. Gambar 1. menunjukkan bahwa jumlah kasus gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal selama tahun 2009-2013 di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta lebih banyak diderita oleh pasien berjenis kelamin pria berusia 30-64 tahun. Menurut *American Heart Association* (AHA) laki-laki memiliki resiko lebih besar untuk terkena serangan jantung dan kejadiannya lebih awal dibandingkan wanita. Morbiditas penyakit penyakit jantung pada laki-laki dua kali lebih besar dibandingkan dengan wanita (Dewi, 2007). Keadaan ini terjadi pada laki-laki dalam kurun waktu hampir 10 tahun lebih awal daripada perempuan

(Anonim,2014). Hormon estrogen endogen yang diproduksi dalam tubuh wanita memiliki sifat protektif sehingga memiliki resiko lebih rendah terkena penyakit jantung dibandingkan dengan pria. Perbedaan ini akan hilang saat wanita mengalami menopause sehingga wanita akan memiliki resiko yang sama dengan pria terkena penyakit jantung. Seiring pertambahan usia, pembuluh darah menjadi kurang fleksibel, sehingga mempersulit darah bersirkulasi. Penimbunan lemak menjadi plak yang terakumulasi di sepanjang dinding arteri akan memperlambat aliran darah dari jantung ke seluruh tubuh. Faktor resiko lain seperti tekanan darah tinggi, merokok, dan diabetes juga dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya serangan jantung (Prasetya, *et al.*, 2008).



Gambar 1. Hasil pengelompokan pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal berdasarkan usia dan jenis kelamin di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 2009-2013

3.1.2. Jenis Penyakit Penyerta

Gagal jantung seringkali disertai dengan kondisi patologi lain yang prosesnya terjadi bersamaan (komorbid/penyakit penyerta). Komorbid ini diartikan sebagai keadaan diluar diagnosa utama yang mencakup faktor pencetus, faktor pemberat dan komplikasi. Ketiga hal tersebut harus dikelola dengan baik agar tidak memperburuk kondisi gagal jantung yang

terjadi. Berdasarkan hasil penelusuran data pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal periode 2009-2013 di RSUP Dr. Sardjito ditemukan pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal dengan penyakit penyerta lain dimana terdapat satu pasien yang mengalami lebih dari satu penyakit penyerta. Berbagai penyakit penyerta pada pasien gagal jantung dengan

gangguan fungsi ginjal dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil penelusuran data ini menegaskan beberapa faktor resiko yang selama ini sudah diketahui mempunyai hubungan dengan penyakit jantung. Penyakit hipertensi, diabetes mellitus, dan obesitas cenderung meningkatkan resiko penyakit jantung (Prasetya, dkk., 2008). Jumlah penyakit penyerta pada Tabel 1. ditentukan berdasarkan diagnosa lain selain gagal jantung dan gangguan fungsi ginjal yang tercantum pada rekam medis pasien. Setiap pasien dapat memiliki lebih dari satu jenis penyakit penyerta. Penyakit penyerta terbanyak dalam kasus ini adalah penyakit sistem kardiovaskuler, yaitu sebanyak 54 pasien. Gangguan sistem kardiovaskuler ini terdiri dari atrial fibrilasi (17 pasien), infark miokardium (3 pasien), hipertensi (19 pasien), *deep vein thrombosis* (1 pasien), *ischaemic herat disease* (3 pasien), *atherosclerotic heart disease* (1 pasien), *hipertensi pulmonary* (2 pasien), *unstable angina pectoris* (2 pasien), *tricuspid regurgitasi* (2 pasien), serta *non rheumatic*

mitral (1 pasien), *aortic* (1 pasien), dan *valve disorder* (1 pasien).

Pada penelitian ini hipertensi menjadi komorbid yang paling sering terjadi untuk golongan penyakit sistem kardiovaskuler. Penelitian observasi di New Heaven tahun 2003 menunjukkan hasil bahwa hipertensi diketahui sebagai komorbid dari 60% penderita gagal jantung. Hipertensi dapat menjadi resiko terjadinya gagal jantung, di sisi lain hipertensi yang tidak terkontrol juga bertindak sebagai penyakit penyerta pada gagal jantung dengan etiologi lain (Dewi, 2007). Peningkatan tekanan darah sistemik meningkatkan resistensi terhadap pemompaan darah dari ventrikel kiri, sehingga terjadi hipertropi ventrikel untuk meningkatkan kekuatan kontraksi yang menyebabkan kebutuhan oksigen di miokardium akan meningkat. Hal ini berhubungan dengan peningkatan beban kerja jantung yang pada akhirnya menyebabkan angina dan infark miokardium.

Tabel 1. Jenis penyakit penyerta pada pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 2009-2013

No.	Jenis penyakit penyerta	Jumlah
1.	Gangguan sistem kardiovaskuler	54
2.	Diabetes melitus	27
3.	Gangguan liver	12
4.	Gangguan metabolik	7
5.	Gangguan saluran kemih	6
6.	Gangguan saluran pencernaan	5
7.	Anemia	5
8.	Infeksi	4
9.	Gout	3
10.	Gangguan ansietas	1
11.	<i>Suspected</i> neoplasma	1
12.	Gangguan kelenjar tiroid	1

3.2. Profil Penggunaan Obat

Identifikasi penggunaan obat kardiovaskuler berdasarkan hasil penelusuran data rekam medik pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi

ginjal di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 2009-2013 diperoleh ada 10 golongan obat kardiovaskuler yang digunakan. Beberapa obat yang diresepkan antara lain golongan

inotropik positif (digoksin), *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*/ACEI (captopril, lisinopril, ramipril), diuretik (spironolakton, furosemid), betabloker (bisoprolol, metoprolol, carvedilol), *Calcium Channel Bloker*/CCB (amlodipin, diltiazem), Nitrat (ISDN, nitroglicerin), antikoagulan (heparin, warfarin, enoksaparin), antiplatelet (aspirin, clopidogrel), penghambat faktor Xa (fondaparinux), antiaritmia (amiodaron), dan HMG-CoA *reductase inhibitor* (simvastatin, pravastatin, atorvastatin).

Obat diuretik golongan *loop* diuretik yaitu furosemid merupakan obat yang paling banyak digunakan berdasarkan hasil penelusuran data yang telah dilakukan. Diuretik ini memiliki mekanisme aksi kerja dengan menginduksi peningkatan aliran darah yang dimediasi oleh prostaglandin yang menghasilkan efek natriuretik. Kerja diuretik ini tetap baik meskipun dalam keadaan ginjal yang lemah/tidak normal. Jenis diuretik lain yang banyak digunakan adalah spironolakton yang merupakan golongan diuretik hemat kalium.

3.3. Kajian interaksi obat

Berdasarkan data yang telah dikumpulkan diketahui bahwa jumlah kejadian interaksi obat adalah sebanyak 325 kejadian. Kejadian interaksi obat yang potensial tersebut ditemukan dari total 70 pasien yang mengalami interaksi obat. Hal ini dapat menjelaskan bahwa setiap pasien dapat mengalami lebih dari satu interaksi karena perbedaan jenis dan jumlah terapi obat yang diperoleh. Penentuan mekanisme obat berdasarkan atas obat yang diberikan pada hari yang sama didasarkan pada kajian literatur (Stockley, 2008; Tatro, 2001).

Mekanisme interaksi obat diklasifikasikan menjadi 2, yaitu interaksi secara farmakokinetik dan interaksi

secara farmakodinamik. Penentuan pola interaksi berupa farmakokinetik atau farmakodinamik ditetapkan berdasarkan mekanisme dan efek dari obat tersebut. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mempengaruhi kecepatan absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi dari obat lain, sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi dengan cara mengubah efek suatu obat yang dikarenakan keberadaan obat lain yang terjadi di tempat aksi. Gambaran efek potensi interaksi obat yang dapat terjadi dapat dilihat pada Tabel 2.

Penelusuran yang dilakukan dari data rekam medik diketahui bahwa potensi interaksi dengan level signifikansi 1 terjadi pada sembilan kombinasi penggunaan obat (furosemid dan digoksin, aspirin dan warfarin, captopril dan spironolakton, digoksin dan diazepam atau amiodaron, warfarin dan amiodaron atau ranitidin, spironolakton dan KCl atau lisinopril). Sebanyak 325 kasus penggunaan kombinasi obat, berpotensi terhadap terjadinya interaksi farmakokinetik pada 21 kombinasi obat dan interaksi farmakodinamik pada 12 kombinasi obat. Sebanyak 6 kombinasi obat berpotensi mengalami interaksi obat akan tetapi tidak diketahui mekanisme aksi interaksi yang terjadi (Stockley, 2008; Tatro, 2001).

Hasil penelitian ini memberikan informasi bahwa sebagian besar obat yang diberikan mengalami interaksi dengan level yang variatif. Data tersebut dapat dimanfaatkan oleh apoteker sebagai informasi dalam melaksanakan peran dan tanggung jawabnya terutama saat melakukan monitoring penggunaan obat. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak mencermati secara detail waktu pemberian obat sehingga penentuan interaksi obat hanya berdasarkan atas pemberian obat pada hari yang sama.

Tabel 2. Pola interaksi obat yang potensial terjadi pada pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 2009-2013

No.	Obat 1	Obat 2	Pola Interaksi			Level Signifikansi	Jumlah Kasus	Efek
			FK	FD	TD			
1.	Furosemid	Aspirin		√		5	35	Penurunan efek furosemid
		Captopril		√		3	35	Hipotensi pada penggunaan awal
		Digoksin	√			1	27	Gangguan elektrolit
		Lisinopril		√		3	4	Hipotensi pada penggunaan awal
		Ramipril		√		3	3	Hipotensi pada penggunaan awal
		Warfarin	√			4	17	Peningkatan efek antikoagulan warfarin
2.	Aspirin	Bisoprolol		√		4	9	Penurunan efek hipotensi beta bloker
		Captopril		√		4	25	Penurunan efek hipotensi dan vasodilator ACEI
		Glimepirid		√		2	1	Peningkatan efek hipoglikemik
		Heparin		√		2	4	Peningkatan efek antikoagulan heparin
		Insulin			√	2	6	Peningkatan efek insulin
		Lisinopril		√		4	4	Penurunan efek hipotensi dan vasodilator ACEI
		Metoprolol		√		4	2	Penurunan efek hipotensi beta bloker
		Ramipril		√		4	2	Penurunan efek hipotensi dan vasodilator ACEI
		Spirolakton	√			3	17	Penurunan ekskresi natrium
		Warfarin		√		1	6	Peningkatan efek antikoagulan warfarin
3.	Captopril	Allopurinol			√	4	13	Peningkatan efek hipersensitivitas
		Digoksin			√	4	18	Peningkatan serum digoksin
		Kalium klorida	√			4	6	Peningkatan kadar serum kalium
		Spirolakton	√			1	19	Peningkatan kadar serum kalium
4.	Digoksin	Alprazolam	√			4	5	Peningkatan serum digoksin
		Amiodaron	√			1	4	Peningkatan serum digoksin
		Carvedilol	√			4	3	Peningkatan serum digoksin
		Diazepam	√			4	1	Peningkatan serum digoksin
		Lisinopril	√			4	2	Peningkatan serum digoksin

No.	Obat 1	Obat 2	Pola Interaksi			Level Signifikansi	Jumlah Kasus	Efek
			FK	FD	TD			
5.	Warfarin	Spironolakton	√			2	14	Peningkatan digoksin
		Allopurinol	√			4	6	Peningkatan efek antikoagulasi warfarin
		Amiodaron	√			1	2	Penurunan efek hipoprotrimbinemik warfarin
		Ceftriaxon			√	2	3	Peningkatan efek antikoagulan warfarin
		Paracetamol			√	2	2	Peningkatan efek antitrombotik warfarin
		Ranitidin	√			1	4	Peningkatan efek pendarahan
		Simvastatin	√			2	7	Peningkatan efek pendarahan
6.	Spironolakton	Spironolakton	√			5	5	Penurunan efek hipoprotrimbinemik warfarin
		Kalium klorida	√			1	1	Peningkatan kadar serum kalium
		Lisinopril	√			1	2	Peningkatan kadar serum kalium
7.	Amiodaron	Ramipril	√			1	1	Peningkatan kadar serum kalium
		Metoprolol	√			3	1	Peningkatan efek farmakologi metoprolol
8.	Lisinopril	Kalium klorida	√			4	1	Peningkatan kadar serum kalium
9.	Simvastatin	Azitromisin			√	4	1	<i>Myopathy</i> dan rabdomiolisis

KESIMPULAN

Sebanyak 70 pasien gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal menggunakan 325 kombinasi penggunaan obat yang berpotensi terhadap terjadinya interaksi obat. Potensi interaksi obat yang banyak terjadi adalah furosemid dengan ACE inhibitor yang terjadi pada 35 pasien (50%) dengan level signifikansi 3, furosemid dengan aspirin pada 35 pasien (50%) dengan level signifikansi 5, furosemid dengan digoxin pada 27 pasien (38,57%) dengan level signifikansi 1, dan aspirin dengan captopril terjadi pada 25 pasien (35,71%) dengan level signifikansi 4.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, (2014) *How Age and Gender Affect Your Heart*, available at <http://www.ghc.org/healthAndWellness/index.jhtml?item=/common/healthAndWellness/conditions/heartDisease/ageAndGender.html> (diakses 15 Juni 2014)
- Gray, H., Dawkins, K., Morgan, J., dan Simpson, I., A. (2002). *Lecture Notes Cardiology*. Ed. IV. Jakarta: Erlangga Medical Series. hal. 107
- Dewi, P. K. (2007). Perbedaan komorbid gagal jantung kongestif pada usia lanjut dengan usia dewasa di RS. Dr. Kariadi Periode Januari-Desember 2006. *Skripsi*. Semarang: Jurusan Pendidikan Dokter

- Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., *et al.* (2013). Heart disease and stroke statistics 2013 update : a report from the American Heart Association. *Circulation*. 127(1). 11-20.
- Mosterd A., dan Hoes A. W. (2007). Clinical epidemiologi of heart failure. *Heart*. 93(9). 1137-1146.
- Prasetya N. P. R., Karsana, R., dan Swastini, D. A. (2008). Kajian interaksi obat pada pengobatan pasien gagal ginjal kronis hipertensi di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2007. *Laporan Penelitian*. Denpasar: Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana.
- Rama, M., Viswanathan, G., Acharya, L. D., Attur, R. P., Reddy, P. N., dan Raghavan, S. V. (2012) Assessment od Drug-Drug Interactions among Renal Failure Patients of Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Indian J Pharm Sci*. 74(1). 63-68.
- Stockley, H. I. (2008). *Drug Interaction*. London: Blackwell Science Ltd.
- Tatro, D. S. (2001). *Drug Interaction Fact*. USA: A Walter Kluwer Health. USA.

