

Evaluasi Kesesuaian Dosis dan Interaksi Obat Potensial pada Pasien Gagal Ginjal Kronik di Rumah Sakit Swasta Denpasar Bali

Evaluation of Dose Appropriateness and Potential Drug Interactions in End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients at a Private Hospital in Denpasar, Bali

Pande Made Desy Ratnasari^{1*}, Mahadri Dhrik², Laili Kurnia Rizqy¹, Ni Kadek Dwi Rosita Devi¹

¹Program Studi Farmasi,
Sekolah Tinggi Farmasi
Mahaganesha, Jalan
Tukad Barito Timur No.57,
Renon, Denpasar, 80226,
Indonesia

²Program Studi Diploma
Tiga Farmasi, Sekolah
Tinggi Farmasi
Mahaganesha, Jalan
Tukad Barito Timur No.57,
Renon, Denpasar, 80226,
Indonesia

Diajukan: 28-05-2024

Direview: 29-06-2024

Disetujui: 29-09-2024

Kata Kunci: gagal
ginjal kronik, interaksi
obat, ketidaksesuaian
dosis, polifarmasi.

Keywords: Chronic
Kidney Failure, drug
interaction,
inappropriate dosage,
polypharmacy.

Korespondensi:

Pande Made Desy
Ratnasari
desypandemade@gmail.com



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2024 Penulis

Abstrak

Gagal Ginjal Kronik (GGK) adalah penyakit dengan angka mortalitas tinggi dan prevalensi yang terus meningkat. Masalah umum yang sering terjadi pada penderita GGK meliputi komplikasi akibat hemodialisis (HD) serta adanya penyakit penyerta, yang menyebabkan kompleksitas pengobatan dan polifarmasi. Kondisi ini berpotensi menimbulkan masalah terkait obat, seperti ketidaksesuaian dosis dan interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kesesuaian dosis dan potensi interaksi obat pada pasien GGK. Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional dengan melibatkan 96 pasien GGK di Poli HD salah satu rumah sakit swasta di Denpasar. Data dikumpulkan pada Mei 2021 dengan metode purposive sampling, menggunakan instrumen pengumpulan data dari rekam medis. Kriteria inklusi meliputi pasien GGK dengan atau tanpa komplikasi dan penyakit penyerta, berusia ≥ 18 tahun, serta menerima minimal 3 obat, sementara pasien hamil atau menyusui dikecualikan. Penyesuaian dosis dilakukan berdasarkan perhitungan Cockcroft-Gault dan panduan terapi, sementara interaksi obat dianalisis menggunakan literatur seperti Stockley's Drug Interactions, Drug Interaction Fact, Drug Information Handbook, IBM Micromedex®, dan Medscape®. Hasil menunjukkan mayoritas pasien berusia 45-59 tahun (46,88%), laki-laki (68,75%), dengan komplikasi hipertensi (42,31%) dan komorbid dislipidemia (55,56%). Sebagian besar pasien menerima 5-7 obat (40,62%), dengan penggunaan vitamin sebagai obat terbanyak (18,06%), frekuensi pemberian satu kali per hari (38,26%), dan rute oral (71,26%). Sebanyak 23 resep (23,96%) membutuhkan penyesuaian dosis, dan 53,12% berpotensi mengalami interaksi obat, terutama interaksi farmakodinamik (82,72%) dengan tingkat keparahan sedang (87,65%) dan risiko kategori C (82,72%). Peran farmasis dalam mengkaji resep perlu ditingkatkan guna mencegah dan meminimalisasi masalah terkait obat.

Abstract

End-Stage Renal Disease (ESRD) is a chronic disease with a high mortality rate and increasing prevalence. Patients often experience complications from hemodialysis (HD) and comorbid conditions, leading to treatment complexity and polypharmacy. These factors increase the risk of drug-related problems, including inappropriate dosing and drug interactions. This study evaluated dose appropriateness and potential drug interactions in ESRD patients. The study employed a cross-sectional design involving 96 ESRD patients at the HD Clinic of a private hospital in Denpasar. Data collection was conducted in May 2021 using a data collection instrument based on medical records and purposive sampling techniques. Inclusion criteria included ESRD patients with or without complications and comorbidities, aged ≥ 18 years, and receiving ≥ 3 medications. Pregnant or breastfeeding patients were excluded. Dose adjustments were determined using the Cockcroft-Gault equation and therapeutic guidelines, while drug interactions were assessed using Stockley's Drug Interactions, Drug Interaction Facts, Drug Information Handbook, IBM Micromedex®, and Medscape®. The results showed that most patients were aged 45-59 years (46.88%), male (68.75%), had hypertension complications (42.31%), and had comorbid dyslipidemia (55.56%). Most patients received 5-7 drugs (40.62%), primarily vitamins (18.06%), administered once daily (38.26%) and orally (71.26%). A total of 23 prescriptions (23.96%) required dose adjustment, and 53.12% of prescriptions had potential drug interactions, mainly pharmacodynamic (82.72%), with moderate severity (87.65%) and risk category C (82.72%). Pharmacists' roles in reviewing prescriptions should be enhanced to prevent or minimize drug-related problems.

Cara mensitasi artikel (citation style: AMA 11th Ed.):

Ratnasari PMD, Dhrik M, Rizqy LK, Devi NKDR. Evaluasi Kesesuaian Dosis dan Interaksi Obat Potensial pada Pasien Gagal Ginjal Kronik di Rumah Sakit Swasta Denpasar Bali. *J. Ilm. Medicam.*, 2024;10(2), 129-143, Doi: [10.36733/medicamento.v10i2.9143](https://doi.org/10.36733/medicamento.v10i2.9143)

PENDAHULUAN

Gagal Ginjal Kronik (GGK) merupakan salah satu penyakit yang diakui sebagai permasalahan utama dalam dunia kesehatan. Hal tersebut dikaitkan dengan angka mortalitas yang cukup tinggi dan prevalensi yang terus meningkat pada setiap tahunnya.^{1,2} Data epidemiologi menunjukkan sebanyak 136.608 penderita GGK baru terdeteksi pada tahun 2019.³ Terdapat 499.800 orang penderita GGK di Indonesia dengan provinsi Bali menempati urutan kedua terbanyak mencapai 12.092 orang.⁴

Pada GGK terjadi penurunan fungsi ginjal secara progresif dan *irreversibel* ditandai dengan penurunan laju filtrasi ginjal atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR) sebesar <15 ml/menit/1,73 m². Keadaan tersebut menyebabkan ginjal tidak lagi dapat membuang akumulasi racun di dalam tubuh sehingga memerlukan terapi pengganti ginjal (dialisis).⁵ Hemodialisis (HD) merupakan jenis dialisis yang paling sering digunakan (82%).⁶

Permasalahan yang kerap muncul akibat HD adalah timbulnya komplikasi diantaranya hipertensi, anemia, demam, kram otot, depleksi vitamin, mual muntah, kulit kering, gatal, kram perut, nyeri dada dan punggung, sesak napas serta trombosis.⁷⁻⁹ Selain itu tidak menutup kemungkinan penderita juga memiliki penyakit penyerta seperti DM tipe 2, dislipidemia, penyakit jantung, asam urat, *peptic ulcer disease*.^{10,11}

Melihat kondisi tersebut, kompleksitas pengobatan menjadi suatu hal yang tidak terhindarkan sehingga penderita berpotensi menerima ≥ 5 macam obat atau polifarmasi.¹² Beberapa penelitian menunjukkan >40% penderita GGK menerima polifarmasi.¹³⁻¹⁵ Hal tersebut berpotensi menimbulkan permasalahan terkait obat atau *Drug Related Problems* (DRPs).¹⁶ Jenis DRPs yang mayoritas terjadi adalah ketidaksesuaian pemberian dosis dan interaksi obat.¹⁷⁻²² Interaksi obat merupakan perubahan efektivitas obat yang dipengaruhi dan dimodifikasi oleh obat lain ketika diberikan secara bersamaan.²³

Penyesuaian dosis obat perlu dilakukan pada penderita GGK, karena penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan akumulasi dan toksisitas obat. Penyesuaian dosis bergantung pada laju filtrasi glomerulus (GFR) dan kadar kreatinin untuk menentukan regimen dan dosis obat yang tepat. Sebagian besar pedoman menyarankan penggunaan persamaan *Cockcroft-Gault* untuk memperkirakan fungsi ginjal, karena telah banyak digunakan dalam berbagai studi.²⁴⁻²⁶

Penyesuaian dosis dan interaksi obat pada pasien GGK harus diperhatikan untuk mencegah terjadinya Reaksi Obat Yang Tidak Dikehendaki (ROTD).²⁵ Suryaningsih *et al.*, (2020) menemukan bahwa 38,55% kasus ROTD disebabkan oleh ketidaksesuaian dosis.²⁷ Penelitian Andriani *et al.*, (2021) juga menekankan pentingnya dosis yang tepat pada pasien GGK untuk mencegah ROTD, mempertahankan fungsi ginjal, dan mengoptimalkan luaran terapi.²⁸ Penelitian lainnya menunjukkan bahwa ROTD sering kali dikaitkan dengan interaksi obat yang teridentifikasi (64%) pada pasien GGK.²⁹ Studi di Rumah Sakit Rujukan Nasional Indonesia, Cipto Mangunkusumo, menunjukkan bahwa 28% pasien GGK predialisis mengalami ROTD akibat interaksi obat (76%; 81 pasien).³⁰ Kedua masalah tersebut merupakan isu klinis utama yang berpotensi dialami penderita GGK, karena secara nyata maupun potensial dapat memperburuk kondisi pasien.³¹ Dampaknya termasuk peningkatan efek samping, penurunan efektivitas terapi, peningkatan insiden rawat inap, peningkatan biaya pengobatan, dan penurunan kualitas hidup.^{18,32,33}

Berdasarkan permasalahan yang diuraikan di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi ketidaksesuaian dosis dan interaksi obat pada pasien GGK di salah satu rumah sakit swasta di Kota Denpasar. Data menunjukkan adanya peningkatan jumlah pasien GGK sebesar 90%, dari 49 pasien pada tahun 2019 menjadi 93 pasien pada tahun 2020, dan mencapai 105 pasien pada bulan Mei 2021.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain penelitian menggunakan rancangan *cross-sectional* dan jenis observasional deskriptif. Terdapat 96 pasien yang bersedia menjadi responden di Poli HD salah satu RS Swasta Kota Denpasar pada bulan Mei 2021 dengan nomor ijin penelitian 163/PT.BAL/IV/2021 dan telah lulus kelayakan etik (No. 040/EA/KEPK-BUB-2021).

Pengambilan Data

Pengambilan data penelitian menggunakan instrumen lembar pengumpul data pada Rekam Medik (RM) dengan teknik *purposive sampling* yang memuat nama, nomor RM, umur, jenis kelamin, diagnosis, keluhan yang dialami, persepsian obat dan pemeriksaan laboratorium. Kriteria inklusi meliputi pasien GGK dengan atau tanpa komplikasi dan penyakit penyerta, berumur ≥ 18 tahun, minimal memperoleh ≥ 3 obat dan data rekam medik lengkap, sedangkan pasien dalam kondisi hamil atau menyusui tidak melibatkan dalam penelitian ini.

Analisis Data

Data yang diperoleh selanjutnya dikelompokkan berdasarkan kategorinya yaitu profil pasien, kesesuaian dosis dan interaksi obat (jumlah, jenis, signifikansi klinis, mekanisme). Selanjutnya dihitung menggunakan bantuan *Microsoft Excel* dalam bentuk persentase kemudian disajikan pada tabel. Penyesuaian dosis dihitung dengan rumus *Cockrof-Gault* untuk menentukan GFR pasien, selanjutnya dikelompokkan menjadi sesuai dan tidak sesuai. Dikatakan sesuai jika memenuhi rentang dosis terapi sedangkan tidak sesuai jika melebihi atau kurang dari rentang dosis berdasarkan pedoman terapi dan literatur yaitu *Drug Information Handbook*³⁴, *IBM Micromedex*³⁵ dan *Medscape*³⁶. Kajian interaksi obat secara teoritis berdasarkan literatur *Stockley's Drug Interactions*³⁷, *Drug Interaction Fact*³⁸, *Drug Information Handbook*³⁴, *IBM Micromedex*³⁵, dan *Medscape*³⁶.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil Pasien

Data yang tertera pada **Tabel 1** menunjukkan mayoritas pasien berumur 45-65 tahun (72,92%), berjenis kelamin pria (68,75%), tingkat pendidikan SMA (41,67%), durasi penyakit <5 tahun (71,88%),

memiliki komplikasi hipertensi (42,31%) dan komorbid dislipidemia (55,56%). Terkait umur ditemukan hasil serupa pada beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa insiden GGK paling banyak terjadi pada umur 45-59 tahun (>50%).^{20,39,40} Umur merupakan salah satu faktor risiko GGK yang tidak dapat diubah. Peningkatan umur sejalan dengan penurunan pada fungsi filtrasi ginjal mencapai 0,75 mL/min/1,73 m² per tahun pada umur 40 tahun ke atas.^{41,42}

Tabel 1. Profil pasien

| | Kategori | Jumlah (N %) |
|--------------------|-------------------|--------------|
| Umur (tahun) | 18-44 | 26 (27,08%) |
| | 45-65 | 70 (72,92%) |
| Jenis kelamin | Pria | 66 (68,75%) |
| | Wanita | 30 (31,25%) |
| Tingkat pendidikan | Tidak sekolah | 7 (7,29%) |
| | SD | 15 (15,63%) |
| | SMP | 10 (10,42%) |
| | SMA | 40 (41,67%) |
| Durasi penyakit | Perguruan tinggi | 24 (25%) |
| | <5 tahun | 69 (71,88%) |
| | 5-10 tahun | 24 (25%) |
| | > 10 tahun | 3 (3,13%) |
| Komplikasi (n=156) | Hipertensi | 66 (42,31%) |
| | Anemia | 40 (25,68%) |
| | GERD ^a | 14 (8,97%) |
| | Gout | 13 (8,33%) |
| | PJK ^b | 6 (3,85%) |
| | Gagal jantung | 5 (3,21%) |
| | Neuropati | 5 (3,21%) |
| | Mual Muntah | 5 (3,21%) |
| | Hiperfosfatemia | 1 (0,64%) |
| | Stroke | 1 (0,64%) |
| | Komorbid (n=9) | Dislipidemia |
| PPOK ^c | | 2 (22,22%) |
| COVID-19 | | 1 (11,11%) |
| Pneumonia | | 1 (11,11%) |

^aGastroesophageal reflux disease

^bPenyakit jantung koroner

^cPenyakit paru obstruktif kronis

Data *Indonesian Renal Registry* (IRR) menyatakan, jumlah penderita GGK berjenis kelamin pria lebih tinggi (57%) dibandingkan wanita (43%).⁴³ Serupa dengan beberapa temuan bahwa >50% penderita GGK dialami oleh laki-laki.^{15,44} Pria berpotensi 1,6 kali lebih tinggi mengalami GGK dibandingkan wanita karena fungsi ginjal bekerja lebih berat akibat luas permukaan tubuh dan kebutuhan kalori yang lebih besar sehingga produk limbah yang dikeluarkan tubuh lebih tinggi.^{45,46} Selain itu, gaya hidup seperti merokok dan konsumsi alkohol

yang dapat merusak fungsi ginjal karena terjadi peningkatan tekanan pada aliran darah di ginjal.⁴⁷⁻⁴⁹

Jenjang pendidikan merupakan faktor yang mempengaruhi tingkat pengetahuan. Semakin tinggi tingkat pendidikan maka semakin mudah dalam menerima dan memahami konsep hidup sehat, dapat mempengaruhi perilaku seseorang dalam mencari perawatan dan pengobatan penyakit yang dideritanya, serta memilih dan memutuskan tindakan yang akan dan harus dijalani untuk mengatasi masalah kesehatan.⁵⁰ Terdapat tiga penelitian lainnya di Indonesia yang mendukung hasil penelitian ini bahwa sebagian besar (>70%) pasien GGK yang menjalani HD berpendidikan SMA.⁵¹⁻⁵³

Terkait dengan durasi mengidap GGK, ditemukan hasil serupa di RSUD Mardi Waluyo, RSUD Ulin Banjarmasin dan RS Swasta di Bali bahwa >60% pasien mengalami GGK <5 tahun.⁵⁴⁻⁵⁶ Lama terdiagnosa merupakan durasi waktu menjalani HD yang berpengaruh terhadap semua aspek kehidupan yaitu fisik, psikologi dan gaya hidup yang berdampak pada kualitas hidup.^{57,58}

Komplikasi paling banyak dialami pasien pada penelitian ini adalah hipertensi yang sejalan dengan penelitian sebelumnya.^{11,20,29} Hipertensi terjadi akibat aktivasi Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (SRAA) oleh kondisi hipovolemia karena adanya ultrafiltrasi yang berlebihan saat menjalani HD sehingga menyebabkan volume cairan tubuh berkurang.⁵⁹ Selain itu, hipertensi dapat dipicu oleh pemberian terapi *erythropoietin* yang dapat meningkatkan kadar endotelin-1 (vasokonstriktor peptida).⁶⁰

Komorbid merupakan penyakit yang terjadi bersamaan dan dapat berkaitan ataupun tidak dengan diagnosis utama.⁶¹ Penelitian menunjukkan >80% pasien GGK di Irak dan India menderita komorbid dislipidemia.^{62,63} Dislipidemia merupakan kondisi ketidakseimbangan lipid berupa peningkatan kadar kolesterol, *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), dan trigliserida yang bersifat aterosklerosis, serta menurunnya kadar *high-density lipoprotein* (HDL) yang bersifat protektif sehingga dapat menyebabkan terbentuknya plak pada lapisan pembuluh darah.⁵⁹

Gambaran Penggunaan Obat

Hasil pada **Tabel 2** menunjukkan 40,62% memperoleh 5-7 obat, golongan obat vitamin

(18,06%) dan mineral (15,60%), frekuensi penggunaan 1 kali per hari (38,26%) dan cara pemberian per oral (71,26%). Pada beberapa temuan dilaporkan sebagian besar pasien GGK menerima ≥ 5 obat (>50%).^{14,15} Fungsi ginjal yang memburuk pada pasien GGK menyebabkan berbagai komplikasi dan keluhan seperti mual, muntah, dan nyeri ditambah dengan kondisi penyakit penyerta yang menyebabkan pasien menerima berbagai variasi pengobatan.^{13,39}

Tabel 2. Gambaran Penggunaan Obat

| | Kategori | Jumlah (N %) |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Jumlah obat tiap pasien (N=96) | 2-4 obat | 30 (31,25%) |
| | 5-7 obat | 39 (40,62%) |
| | 8-10 obat | 16 (16,67%) |
| | >10 obat | 11 (11,46%) |
| Golongan Obat | Vitamin | 96 (100,00%) |
| | Kalsium karbonat | 95 (98,96%) |
| | Angiotensin II receptor blocker | 58 (60,42%) |
| | Calcium channel blocker | 50 (52,08%) |
| | Suplemen | 43 (44,79%) |
| | Agen stimulasi elektropoesis | 42 (43,75%) |
| | Beta-blocker | 32 (33,33%) |
| | Insulin | 23 (23,96%) |
| | Infus rehidrasi | 23 (23,96%) |
| | Sulfonilurea | 15 (15,63%) |
| | Proton Pump Inhibitor | 15 (15,63%) |
| | Xanthine oxidase inhibitor | 12 (12,5%) |
| | Alfa agonis | 11 (11,46%) |
| Frekuensi penggunaan (N=609) | Mukolitik | 8 (8,33%) |
| | Antiplatelet | 8 (8,33%) |
| | Golongan lainnya* | 64 (66,67%) |
| | 1 kali per hari | 233 (38,26%) |
| | 2 kali per hari | 135 (22,17%) |
| | 3 kali per hari | 91 (14,94%) |
| | Setiap HD | 65 (10,67%) |
| Cara pemberian (N=609) | Setiap minggu | 58 (9,52%) |
| | Setiap bulan | 23 (3,78%) |
| | Setiap 2 minggu | 4 (0,66%) |
| | Oral | 434 (71,26%) |
| Intravena | 150 (24,63%) | |
| | Subkutan | 25 (4,11%) |

*Golongan lainnya meliputi nitrat, *angiotensin converting enzyme inhibitor*, antiemetik, diuretik, agen metabolik anti iskemik, kortikosteroid, statin, antibiotik, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, analog histamin, heparin, antasida, antipiretik, antikonvulsan, opioid, *dipeptidyl peptidase 4 inhibitor*, penghambat vitamin K, kolagoga, salisilat, antifibrinolitik, laksatif, Agonis selektif beta-2 adrenergik.

Serupa dengan temuan di Indonesia bahwa vitamin dan kalsium karbonat (>50%) merupakan obat yang sering diresepkan pada pasien GGK.⁶⁴ Saat HD vitamin yang bersifat larut dalam air akan ikut tersaring dalam cairan hemodialisat sehingga menyebabkan tubuh kekurangan vitamin.⁶⁵ Di sisi lain, pada GGK terjadi kegagalan ginjal dalam

mengekskresikan fosfat dan mengganggu penyerapan kalsium. Hal ini menyebabkan penurunan kadar kalsium dan meningkatnya kadar fosfat (hiperfosfatemia) sehingga terjadi asidosis metabolik. Maka dari itu, penggunaan vitamin dan kalsium karbonat diperlukan pada pasien GGK yang bertujuan untuk menghindari terjadinya defisiensi vitamin dan kalsium.^{59,66}

Terkait aturan penggunaan obat penelitian terdahulu menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu mayoritas pasien GGK menerima aturan penggunaan obat 3 kali per hari (31%).⁶⁷ Perbedaan ini dikarenakan jenis obat yang diterima sesuai dengan kondisi yang dialami penderita. Selain itu, adanya penyesuaian frekuensi dan dosis pemberian agar dapat memberikan efek terapi yang diharapkan serta penyesuaian waktu pemberian untuk meminimalisir terjadinya interaksi obat.^{24,25}

Cara pemberian obat pada pasien sebagian besar adalah melalui oral yang sejalan dengan penelitian terdahulu (70,42-94,2%).^{67,68} Pada umumnya penggunaan obat secara oral lebih disukai karena mudah, murah dan paling nyaman untuk digunakan pada semua kelompok umur.⁶⁹

Obat yang Memerlukan Penyesuaian Dosis

Berdasarkan perhitungan, seluruh pasien GGK memiliki GFR <30ml/menit. Penentuan kesesuaian dosis pada penelitian ini dilihat berdasarkan nilai klirens kreatinin pasien dan mengacu pada literatur.³⁴⁻³⁶ Dari hasil analisis, sebanyak 23 peresepan pasien (23,96%) membutuhkan penyesuaian dosis. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Pakistan dan Indonesia bahwa >40% obat yang diresepkan pada pasien GGK memerlukan penyesuaian dosis.⁷⁰⁻⁷² Obat-obat yang memerlukan penyesuaian dosis dimuat pada **Tabel 3** dengan jumlah tertinggi yaitu bisoprolol (39,1%). Bisoprolol merupakan antihipertensi golongan beta bloker yang bekerja secara selektif dengan menghambat pada reseptor β_1 .⁵⁹ Dalam penelitian ini bisoprolol yang diberikan sebagai antihipertensi tunggal pada pasien tanpa adanya kombinasi dengan antihipertensi lainnya. Menurut literatur, pasien GGK dengan nilai GRF <10 ml/min diberikan dosis bisoprolol 5 mg sekali sehari sebagai antihipertensi tunggal, namun pada penelitian diberikan 2,5 mg/hari, sehingga pemberian dosis obat kurang yang dapat berdampak pada pengontrolan tekanan darah.³⁴⁻³⁶

Tabel 3. Obat yang Memerlukan Penyesuaian Dosis

| Nama obat | Dosis | | Jumlah (N %) | Keterangan |
|--------------|-----------|----------|------------------|--|
| | Kurang | Lebih | | |
| Bisoprolol | 9 | 0 | 9 (39,1%) | Pasien GGK dengan nilai GRF <10 ml/min diberikan dosis bisoprolol 5 mg/hari sebagai antihipertensi tunggal, namun pada penelitian diberikan 2,5 mg/hari ³⁴⁻³⁶ . |
| Clonidin | 0 | 7 | 7 (30,4%) | Pasien GGK dengan nilai GRF <10 ml/min diberikan dosis clonidin adalah 50-100 mcg sebagai antihipertensi tunggal maupun kombinasi dengan antihipertensi lainnya, namun pada penelitian ini diberikan sebanyak 0,15 mg ³⁴⁻³⁶ . |
| Carvedilol | 5 | 0 | 5 (21,7%) | Pasien GGK dengan nilai GRF <10 ml/min diberikan dosis carvedilol sebesar 12,5-50 mg/hari, namun pada penelitian diberikan sebesar 6,25 mg ³⁴⁻³⁶ . |
| Irbesartan | 1 | 0 | 1 (4,3%) | Pasien GGK dengan GFR <10 ml/min diberikan dosis sebanyak 75-300 mg/hari, namun pada penelitian dosis yang diberikan sebanyak 50 mg ³⁴⁻³⁶ . |
| Lansoprazole | 0 | 1 | 1 (4,3%) | Pasien GGK dengan GFR <10 ml/min diberikan dosis sebanyak 5-30 mg/hari, namun pada penelitian ini diberikan dosis sebesar 40 mg ³⁴⁻³⁶ . |
| Total | 15 | 8 | 23 (100%) | |

Clonidin merupakan obat antihipertensi golongan α_2 -Agonist yang bekerja dengan cara merangsang reseptor α_2 -adrenergik di otak, mengurangi aliran simpatis dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal yang menempati urutan

kedua (30,4%).⁵⁹ Pada penelitian ini clonidin tidak diberikan secara tunggal namun dikombinasikan bersama salah satu antihipertensi lainnya seperti amlodipin, candesartan, irbesartan dan carvedilol. Pemberian dosis clonidin pada pasien GGK dengan

nilai GRF <10 ml/min adalah 50-100 mcg, namun pada penelitian ini diberikan sebanyak 0,15 mg, sehingga dapat dinyatakan bahwa dosis yang diberikan melebihi ketentuan. Penggunaan clonidin dengan dosis tinggi berisiko menyebabkan toksisitas. Toksisitas yang kemungkinan timbul meliputi mulut kering, hipotensi, pusing dan konstipasi. Selanjutnya carvedilol berada pada urutan ketiga (21,7%) yang merupakan antihipertensi golongan *betablockernon-selektif* (menghambat reseptor β_1 dan β_2). Pemberian dosis carvedilol pada GRF <10 ml/min adalah 12,5-50 mg, namun pada penelitian diberikan sebesar 6,25 mg, sehingga pemberian dosis obat kurang yang berdampak pada pengontrolan tekanan darah.³⁴⁻³⁶

Pemberian dosis yang tidak sesuai pada urutan terakhir adalah irbesartan dan lansoprazol (4,3%). Irbesartan merupakan antihipertensi yang bekerja dengan cara memodulasi SRAA melalui penghambatan reseptor angiotensin II, mencegah vasokonstriksi yang dimediasi oleh angiotensin II dan mencegah pelepasan aldosteron.⁵⁹ Pada pasien dengan GFR <10 ml/min diberikan dosis sebanyak 75-300 mg, namun pada penelitian hanya diberikan 50 mg, sehingga pemberian dosis obat kurang yang berdampak pada pengontrolan tekanan darah.³⁴⁻³⁶ Lansoprazol merupakan golongan *Proton Pump inhibitor* (PP-i) yang bekerja dengan menghambat hidrogen kalium adenosin trifosfatase dalam sel parietal lambung.⁵⁹ Pada penelitian ini, lansoprazol diberikan dengan dosis berlebih. Berdasarkan literatur pasien GGK dengan GFR <10 ml/min diberikan dosis sebanyak 5-30 mg, namun pada penelitian ini diberikan dosis sebesar 40 mg. Obat golongan PP-i memiliki $t_{1/2}$ yang pendek namun memberikan efek berkepanjangan yaitu 2-3 hari pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Hal ini berisiko menimbulkan toksisitas obat, salah satunya hipomagnesemia dan peningkatan Scr yang dapat memperburuk kondisi ginjal.³⁴⁻³⁶

Pemberian obat dengan dosis kurang dapat menyebabkan obat berada dalam rentang subterapeutik sehingga obat tidak mampu menghasilkan efek terapi yang diinginkan.⁷² Penyesuaian dosis obat pada pasien GGK dilihat berdasarkan nilai CrCl dan derajat penurunan fungsi ginjal pasien. Selain itu, penyesuaian dosis obat

dilakukan untuk mendapatkan efek terapeutik yang maksimal, mengurangi efek samping dan untuk meningkatkan kualitas terapi pasien GGK. Sebagian besar obat yang larut air diekskresikan dalam jumlah tertentu dalam bentuk utuh melalui ginjal, sehingga memerlukan penyesuaian dosis apabila diresepkan pada pasien dengan fungsi ginjal yang sudah menurun. Akumulasi dan toksisitas dapat meningkat dengan cepat apabila dosis tidak disesuaikan dengan benar.^{24,25,73}

Gambaran Interaksi Obat

Berdasarkan penelitian, potensial interaksi obat teridentifikasi pada 51 (53,12%) dari 96 peresepan pasien GGK. Hal tersebut dimungkinkan karena sebagian besar pasien (40,62%) memperoleh 5-7 obat. Menurut beberapa penelitian, mayoritas penggunaan obat pada penderita GGK berpotensi mengalami interaksi obat (>50%), akibat kondisi penyakit yang kompleks yaitu mengalami komplikasi setelah menjalani HD rutin dan memiliki penyakit penyerta yang berkorelasi dengan peningkatan jumlah obat dan polifarmasi.^{13,20,74,75} Risiko tersebut terjadi akibat penggunaan obat yang mampu mempengaruhi farmakodinamik dan farmakokinetik satu sama lain ketika diberikan bersamaan.⁷⁶

Berdasarkan data yang tercantum dalam **Tabel 4**, didapatkan mayoritas jenis interaksi obat yang berpotensi terjadi secara farmakodinamik (82,72%). Penelitian lainnya juga menyebutkan bahwa >90% obat berinteraksi secara farmakodinamik.^{77,78} Jenis interaksi farmakodinamik merupakan interaksi yang terjadi akibat perubahan aksi obat di reseptor yang diakibatkan oleh obat lainnya sedangkan interaksi farmakokinetik terjadi akibat perubahan ADME obat yang dipengaruhi oleh obat lain.⁷⁹

Tabel 4. Gambaran interaksi obat

| Kategori | | Jumlah (n %) |
|---|-----------------|--------------|
| Kejadian | Ada | 51 (53,12%) |
| | Tidak | 45 (46,88%) |
| Jenis | Farmakodinamik | (82,72%) |
| | Farmakokinetik | (17,28%) |
| Signifikansi klinis (tingkat keparahan) | <i>Moderate</i> | 71 (87,65%) |
| | <i>Minor</i> | 7 (8,65%) |
| | <i>Major</i> | 3 (3,70%) |
| Signifikansi klinis (tingkat risiko) | C | 67 (82,72%) |
| | D | 7 (8,64%) |
| | B | 7 (8,64%) |

Berkaitan dengan kategori signifikansi klinis berdasarkan tingkat keparahan yang paling umum terjadi adalah *moderate* (87,65%). Hasil serupa dijumpai pada beberapa penelitian yang memperoleh hasil bahwa >60% interaksi obat yang terjadi berdasarkan tingkat keparahan *moderate* dibandingkan tingkat keparahan lainnya (<28%) pada pasien GGK.^{13,76,80} Kategori tingkat keparahan *moderate* merupakan tingkat interaksi yang mampu memperburuk kondisi klinis pasien sehingga memerlukan pengawasan hingga pengobatan tambahan ketika menggunakan kombinasi obat.⁸¹

Berdasarkan kategori signifikansi tingkat risiko (Tabel 4) diketahui bahwa kategori C (82,72%) lebih sering terjadi dibanding dengan kategori D (8,64%) dan B (8,64%). Pada penelitian Ramahi *et al.* (2016) di Palestina yang melibatkan pasien GGK, disebutkan bahwa 72,6% interaksi obat termasuk dalam kategori signifikansi tingkat risiko C.⁸² Sejalan dengan hasil penelitian lainnya, bahwa sebagian besar interaksi yang terjadi pada pasien GGK masuk dalam tingkat risiko C (86,4%).⁸³ Kategori risiko C merupakan tingkat interaksi yang dapat mengakibatkan terganggunya kondisi pasien sehingga memerlukan pemantauan terapi dalam kombinasi penggunaan obat. Namun, interaksi ini masih sering dijumpai pada pasien GGK. Hal tersebut dikarenakan kombinasi pengobatan masih dapat dilanjutkan bila memberikan manfaat

yang lebih besar dibandingkan risiko yang dihasilkan.^{81,83}

Penjelasan Interaksi Obat

Pada penelitian ini ditemukan 23 interaksi obat yang dijabarkan secara detail pada Tabel 5. Tiga interaksi obat yang mayoritas terjadi adalah amlodipin dengan kalsium karbonat (34,57%), insulin aspart dengan glargin (12,35%), carvedilol dengan klonidin, clopidogrel dengan amlodipin, nitrogliceril dengan carvedilol yang masing-masing sebesar 6,17%. Interaksi amlodipin dengan kalsium karbonat termasuk jenis farmakodinamik yaitu antagonisme dengan kategori signifikansi tingkat keparahan *moderate* dan tingkat risiko C.³⁵⁻³⁷ Efek yang kemungkinan timbul dari interaksi tersebut berupa penurunan efek amlodipin oleh kalsium karbonat. Amlodipin yang merupakan golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) mulanya berfungsi untuk memperlambat pergerakan kalsium untuk masuk ke dalam sel vaskular agar menjadi rileks sehingga tekanan darah ke dapat diturunkan. Namun, akibat adanya asupan kalsium karbonat menyebabkan penumpukan kalsium dalam darah sehingga menyebabkan kejenuhan pada saluran kalsium yang berujung pada penurunan efektivitas obat CCB. Diperlukan pemantauan tekanan darah untuk melihat efek terapi amlodipin. Bila teridentifikasi berinteraksi, penyesuaian dosis dapat dipertimbangkan.⁸⁴

Tabel 5. Penjelasan Mekanisme Interaksi Obat

| Interaksi obat | Jenis Interaksi | Kategori Signifikansi Tingkat Keparahan | Tingkat Risiko | Jumlah (%) n ^a =81 | Mekanisme interaksi obat | Manajemen pengatasan |
|--------------------------------|-----------------|---|----------------|-------------------------------|--|--|
| Amlodipin-kalsium karbonat | PD ^a | <i>Moderate</i> | C | 28 (34,57%) | Kalsium karbonat menyebabkan kejenuhan yang akan mengganggu kerja amlodipin. | Pemantauan tekanan darah untuk melihat efek terapi amlodipin. Penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. |
| Insulin aspart-insulin glargin | PD | <i>Moderate</i> | C | 10 (12,35%) | Insulin aspart dan glargin bekerja sinergis pada reseptor α tirosin kinase. | <ul style="list-style-type: none"> • Jangan diberikan pada waktu yang berdekatan. • Pemantauan efek hipoglikemia • Penyesuaian dosis insulin bila terjadi hipoglikemia. |
| Nitrogliceril-carvedilol | PD | <i>Moderate</i> | C | 5 (6,17%) | Bekerja sinergis menurunkan tekanan darah. | Pemantauan tekanan darah. Penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. |

| Interaksi obat | Jenis Interaksi | Kategori Tingkat Keparahan | Signifikansi Tingkat Risiko | Jumlah (%) (n ^a)=81 | Mekanisme interaksi obat | Manajemen pengatasan |
|--------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|--|
| Clopidogrel-amlodipin | PK ^b | <i>Moderate</i> | C | 5 (6,17%) | Amlodipin menghambat kerja CYP3A4 yang membantu aktivasi metabolit clopidogrel. | <ul style="list-style-type: none"> • Pemantauan efektivitas clopidogrel melalui pemeriksaan <i>International Normalized Ratio</i> (INR). • Penambahan cilostazol untuk mengurangi efek interaksi . |
| Amlodipin-kalsium asetat | PD | <i>Moderate</i> | C | 2 (2,47%) | Kalsium asetat menyebabkan kejenuhan yang mengganggu kerja amlodipin. | Pemantauan tekanan darah untuk melihat efek terapi amlodipin. Penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. |
| Atorvastatin-amlodipin | PK | <i>Minor</i> | B | 2 (2,47%) | Amlodipin menghambat kerja CYP3A4 yang membantu aktivasi metabolit atorvastatin. | - |
| Clopidogrel-atorvastatin | PK | <i>Minor</i> | B | 2 (2,47%) | Clopidogrel dan atorvastatin berkompetisi berikatan dengan CYP3A4 untuk aktivasi metabolit | - |
| Clopidogrel-lansoprazol | PK | <i>Mayor</i> | C | 2 (2,47%) | Lansoprazol menghambat kerja CYP2C19 yang membantu aktivasi clopidogrel. | Pemantauan efektivitas clopidogrel. Lakukan penggantian terapi lansoprazol menjadi golongan penghambat histamin 2 reseptor bila interaksi terdeteksi. |
| Nitrogliserin-amlodipin | PD | <i>Moderate</i> | C | 2 (2,47%) | Bekerja sinergis dalam menurunkan tekanan darah. | Pemantauan tekanan darah secara ketat. Dapat dipertimbangkan penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. |
| Nitrogliserin-irbesartan | PD | <i>Moderate</i> | C | 2 (2,47%) | Bekerja sinergis dalam menurunkan tekanan darah. | Pemantauan tekanan darah secara ketat. Dapat dipertimbangkan penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. |
| Candesartan-enoxaparin | PD | <i>Moderate</i> | C | 2 (2,47%) | Bekerja dengan menghambat ekskresi kalium | Pemantauan kadar kalium. |

| Interaksi obat | Jenis Interaksi | Kategori Tingkat Keparahan | Signifikansi Tingkat Risiko | Jumlah (%) n ^a =81 | Mekanisme interaksi obat | Manajemen pengatasan |
|---------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--|
| Clopidogrel-enoxaparin | PD | Moderate | D | 1 (1,23%) | sehingga meningkatkan kejadian hiperkalemia. Meningkatkan risiko perdarahan melalui penghambatan pembentukan platelet dan koagulasi darah. | Pemantauan tanda atau gejala perdarahan pasien dengan ketat. |
| Insulin aspart-linagliptin | PD | Mayor | C | 1 (1,23%) | Meningkatkan risiko hipoglikemia. | <ul style="list-style-type: none"> • Jangan diberikan pada waktu yang berdekatan. • Pemantauan efek hipoglikemia • Penyesuaian dosis insulin bila terjadi hipoglikemia. |
| Insulin aspart-bisoprolol | PD | Moderate | C | 1 (1,23%) | Bisoprolol menutupi gejala hipoglikemia dengan menutup potensi epinefrin dalam menyampaikan impuls gejala. | Pemantauan glukosa darah serta tanda dan gejala hipoglikemia. Penyesuaian dosis insulin |
| Linagliptin-bisoprolol | PD | Moderate | C | 1 (1,23%) | Bisoprolol menutupi gejala hipoglikemia dengan menutup potensi epinefrin dalam menyampaikan impuls gejala. | Pemantauan glukosa darah serta tanda dan gejala hipoglikemia. Penyesuaian dosis insulin dapat dipertimbangkan. |
| Moksifloksasin-kalsium asetat | PK | Minor | B | 1 (1,23%) | Membentuk senyawa kompleks sehingga menurunkan absorpsi obat. | - |
| Moksifloksasin-metilprednisolon | PD | Moderate | C | 1 (1,23%) | Meningkatkan efek masing-masing obat sehingga meningkatkan risiko kerusakan tendon. | Pemantauan gejala nyeri tendon. Hentikan pengobatan fluoroquinolon segera jika pasien mengalami nyeri, pembengkakan, peradangan, atau pecahnya tendon. |
| Nitroglicerincandesartan | PD | Moderate | C | 1 (1,23%) | Bekerja sinergis dalam menurunkan tekanan darah. | Pemantauan tekanan darah secara ketat. Dapat dipertimbangkan penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. |
| Nitroglicerinfurosemid | PD | Moderate | C | 1 (1,23%) | Bekerja sinergis dalam menurunkan tekanan darah. | Pemantauan tekanan darah secara ketat. Dapat |

| Interaksi obat | Jenis Interaksi | Kategori Signifikansi Tingkat Keparahan | Tingkat Risiko | Jumlah (%) n ^a =81 | Mekanisme interaksi obat | Manajemen pengatasan |
|-------------------------|-----------------|---|----------------|-------------------------------|---|--|
| Nitroglicerinebivolol | PD | <i>Moderate</i> | C | 1 (1,23%) | Bekerja sinergis dalam menurunkan tekanan darah. | dipertimbangkan penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. Pemantauan tekanan darah secara ketat. Dapat dipertimbangkan penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. |
| Nitroglicerinevalsartan | PD | <i>Moderate</i> | C | 1 (1,23%) | Bekerja sinergis dalam menurunkan tekanan darah. | Pemantauan tekanan darah secara ketat. Dapat dipertimbangkan penyesuaian dosis bila interaksi terdeteksi. |
| Parasetamolkodein | PK | <i>Minor</i> | B | 1 (1,23%) | Kodein mempercepat pengosongan lambung yang menyebabkan absorpsi parasetamol menurun. | - |
| Warfarin-simvastatin | PK | <i>Moderate</i> | C | 1 (1,23%) | Saling meniadakan efek obat melalui ikatan pada CYP3A4 dan CYP2C9. | Penyesuaian kedua obat. |
| Parasetamolondansetron | PD | <i>Minor</i> | B | 1 (1,23%) | Berkompetensi berikatan pada reseptor 5-HT3 | - |

Interaksi insulin aspart dengan glargin menghasilkan jenis interaksi farmakodinamik yaitu sinergisme dengan kategori signifikansi tingkat keparahan *moderate* dan tingkat risiko C. Interaksi ini terjadi akibat kedua insulin yang bekerja pada reseptor yang sama yaitu α -tirosin kinase yang nantinya akan membuka jalur transportasi glukosa yaitu GLUT4 sehingga dapat menghasilkan efek hipoglikemia.⁸⁵ Manajemen pengatasan dari potensial interaksi ini dapat dilakukan dengan pemberian jeda waktu, pemantauan kadar glukosa pada darah. Bila terjadi hipoglikemia, penyesuaian dosis obat perlu dilakukan.³⁵⁻³⁷

Interaksi carvedilol dan klonidin terjadi melalui jenis interaksi farmakodinamik yaitu sinergisme dengan kategori signifikansi tingkat keparahan *moderate* dan tingkat risiko D.^{35,38} Keduanya dapat berisiko meningkatkan terjadinya hipotensi karena

sebagai antihipertensi. Di lain sisi, penghentian klonidin secara tiba-tiba ketika saat kombinasi diberikan bersama carvedilol dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah akibat meningkatnya kadar katekolamin yang menghasilkan efek vasokonstriksi vaskular pada awalnya di tekan oleh klonidin. Dalam menghadapi potensial interaksi tersebut pemantauan tekanan darah dan detak jantung perlu dilakukan secara ketat. Selain itu, bila pasien mengalami gejala hipotensi tidak disarankan untuk menghentikan terapi secara tiba-tiba tetapi dilakukan penurunan dosis secara berkala. Dalam kasus hipertensi kembali setelah penghentian klonidin, *phentolamine* secara IV dapat digunakan untuk menurunkan tekanan darah yang berlebihan.^{35,38}

Interaksi antara clopidogrel dengan amlodipin menghasilkan jenis interaksi farmakokinetik melalui

sistem metabolisme dengan kategori signifikansi tingkat keparahan *moderate* dan tingkat risiko C. Amlodipin menghambat CYP3A4 yang merupakan aktivator metabolit aktif dari clopidogrel. Dengan adanya penghambatan tersebut, efek clopidogrel akan menurun. Untuk mengatasi potensial interaksi tersebut dilakukan pemantauan *International Normalized Ratio* (INR) untuk melihat efektivitas clopidogrel.³⁵

Interaksi nitroglicerol dan carvedilol berjenis farmakodinamik yaitu sinergisme dengan kategori signifikansi tingkat keparahan *moderate* dan tingkat risiko C.^{35,36} Interaksi obat menimbulkan potensi hipotensi akibat nitroglicerol yang memiliki efek pelebaran pembuluh darah dan carvedilol yang mampu merelaksasikan pembuluh darah sehingga menyebabkan tekanan darah menurun.⁸⁶ Manajemen pengatasan potensial interaksi tersebut dilakukan dengan pemantauan tekanan darah yang dilakukan secara ketat dan penyesuaian dosis bila interaksi teridentifikasi.³⁵

SIMPULAN

Dari hasil penelitian, ditemukan bahwa sebanyak 23 peresepan pasien (23,96%) memerlukan penyesuaian dosis. Selain itu, 53,12% peresepan berpotensi menimbulkan interaksi obat, dengan mayoritas interaksi bersifat farmakodinamik (82,72%). Sebagian besar interaksi obat tersebut memiliki kategori signifikansi tingkat keparahan sedang (87,65%) dan tingkat risiko C (82,72%). Peran farmasis dalam mengkaji peresepan pada pasien GGK harus ditingkatkan untuk mencegah serta meminimalisir terjadinya masalah terkait obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada tempat penelitian, responden dan pihak yang membantu jalannya penelitian.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan antar penulis dalam naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, et al. Global epidemiology of end-stage kidney disease and disparities in kidney replacement therapy. *American Journal of Nephrology*. 2021;52(2):98-107. doi:10.1159/000514550
2. Gupta R, Woo K, Yi JA. Epidemiology of end-stage kidney disease. *Seminars in Vascular Surgery*. 2021;34(1):71-78. doi:10.1053/j.semvascsurg.2021.02.010
3. USRDS. *2021 Annual Data Report Table of Contents Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities*; 2021.
4. Kementerian Kesehatan R. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Published online 2018:1-674.
5. Wouk N. End-Stage Renal Disease: Medical Management. *American Family Physician*. 2021;104(5):493-499.
6. Thenmozhi P. Quality of life of patients undergoing hemodialysis. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(4):219-223. doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i4.24007
7. Habas E, Habas A, Elgamal M, et al. Common complications of hemodialysis: A clinical review. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2021;13(04):161-172. doi:10.4103/ijmbs.ijmbs_62_21
8. Tinoco J, Paiva M, Lucio K, Pinheiro R, Macedo B, Lira A. Complications In Patients With Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis. *Cogitare Enferm*. 2017;22(4):1-8. doi:http://dx.doi.org/10.5380/ce.v22i4.52907
9. Singh M, Srinivas Nayak SP, Tiwari P, Shaikh S, Gautam V, Waman Ghatol P. Review article on hemodialysis and its complications. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2023;11(2):60-64. doi:10.22270/ajprd.v11i2.1236
10. Sánchez DG, Santos J. Symptom Burden, Comorbidity and Functional Status of patients with Chronic Kidney Disease Stage 5 managed conservately. *Enfermeria Global*. 2021;20(3):44-54. doi:10.6018/eglobal.449531
11. Amini F, Oktora SI. Comorbid of chronic kidney disease (CKD) patients who undergoing dialysis in Indonesia using firth logistic regression. *AIP Conference Proceedings*. 2021;2331:1-8. doi:10.1063/5.0041667
12. Marin JG, Beresford L, Lo C, Pai A, Espino-Hernandez G, Beaulieu M. Prescription Patterns in Dialysis Patients: Differences Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients and Opportunities for Deprescription. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2020;7:1-10. doi:10.1177/2054358120912652
13. Pasangka IT, Tjitrosantoso H, Lolo A. Identifikasi

- Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Rawat Inap Di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Ilmiah Farmasi*. 2017;6(4):119-129.
14. Kimura H, Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Streja E, Sy J. Polypharmacy and Frailty among Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2021;145(6):624-632. doi:10.1159/000516532
 15. Colombijn JMT, Colombijn F, van Berkomp L, et al. Polypharmacy and Quality of Life Among Dialysis Patients: A Qualitative Study. *Kidney Medicine*. 2024;6(1):1-10. doi:10.1016/j.xkme.2023.100749
 16. Céspedes AP, Morales AJ, Bayo MP, Martínez FM, Hernández MÁM. Medication Review with Follow-Up for End-Stage Renal Disease: Drug-Related Problems and Negative Outcomes Associated with Medication—A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(15):1-16. doi:10.3390/jcm12155080
 17. Luntungan P, Tjitrosantoso H, Yamlean PVY. Potensi Drug Related Problem (DRPs) Pada Pasien Gagal Ginjal di Rawat Inap RSUP Prof.DR.R.D.Kandou Manado. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2016;5(3):23-33.
 18. Adibe MO, Igboeli NU, Ukwe C V. Evaluation of drug therapy problems among renal patients receiving care in some tertiary hospitals in Nigeria. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16(3):697-704. doi:10.4314/tjpr.v16i3.27
 19. Sakthirajan R, Varghese S, S R, P SL, M. J MS, Ramalakshmi S. Identification of Drug Related Problems among Chronic Kidney Disease Patients in A Tertiary Care Hospital. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2019;05(11):949-955. doi:10.36348/sjmps.2019.v05i11.005
 20. Diputra AA, Sari IP, Aries Nurulita N. Analisa Drug Related Problems (DRPS) Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Stadium Akhir Yang Menjalani Hemodialisa Di RSUD 45 Kuningan. *Journal of Pharmacopolium*. 2020;3(3):107-120.
 21. Helmy N, Kamal A, Sadek E, El minshawy O, Wahsh E. Role of clinical pharmacist in identification and resolution of drug-related problems in hemodialysis patients. *Journal of advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2022;5(2):96-100. doi:10.21608/jabps.2022.119078.1148
 22. Céspedes AP, Morales AJ, Moyano AP, Bayo MP, Martínez FM, Hernández MÁM. Factors Contributing to Negative Outcomes Associated with Medications and Drug-Related Problems in Kidney Replacement Therapy—A Hospital-Based Prospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(4):1-13. doi:10.3390/jcm13041048
 23. Acharya S, Ragam AS, Holla R, Bhat Y ARA. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in the Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Study. *Journal of Young Pharmacists*. 2019;11(2):197-201. doi:10.5530/jyp.2019.11.41
 24. Stefani M, Singer RF, Roberts DM. How to adjust drug doses in chronic kidney disease. *Australian Prescriber*. 2019;42(5):163-167. doi:10.18773/austprescr.2019.054
 25. Hendyatama TH, Mardiana N. Calculation of Drug Dosage In Chronic Kidney Disease. *Current Internal Medicine Research and Practice Surabaya Journal*. 2020;1(1):21. doi:10.20473/cimrj.v1i1.16894
 26. Loho I, Rambert G, Wowor M. Gambaran Kadar Ureum Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis. *Jurnal e-Biomedik*. 2016;4(2):2-7.
 27. Suryaningsih NPA, Arimbawa PE, Wintariani NP, Apsari DP. Analysis of Drug Related Problems (DRPs) Of Chronic Kidney Disease (CKD) Inpatients in a Hospital in Bali. *Jurnal Ilmiah Medicamento*. 2019;5(2):76-81.
 28. Andriani S, Rahmawati F, Andayani TM. Penyesuaian Dosis Obat pada Pasien Gagal Ginjal Kronis Rawat Inap di Rumah Sakit Kabupaten Tegal, Indonesia. *Majalah Farmaseutik*. 2021;17(1):46-53. doi:10.22146/farmaseutik.v17i1.48683
 29. Spanakis M, Roubedaki M, Tzanakis I, Zografakis-Sfakianakis M, Patelarou E, Patelarou A. Impact of adverse drug reactions in patients with end stage renal disease in Greece. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(23):1-18. doi:10.3390/ijerph17239101
 30. Khusfiani T, Soetikno V, Hustrini NM, Nafrialdi. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions and Association with Adverse Drug Reactions in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients at Indonesian National Referral Hospital. *Acta Medica Indonesiana*. 2023;55(3):277-284.
 31. Hidayati NR, Susilo R, Anggraeni M. Kajian Potensi Interaksi Obat pada Pasien Gagal Ginjal Rawat Jalan RS "X" Kota Cirebon. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 2020;17(2):157-164. doi:10.23917/pharmacon.v17i2.12948
 32. Ramadaniati HU, Anggriani Y, Wowor VM, Rianti A. Drug-related problems in chronic kidneys disease patients in an Indonesian hospital: Do the problems really matter? *International Journal*

- of *Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016;8(12):298-302.
doi:10.22159/ijpps.2016v8i12.15193
33. Onyedikachi EA, Ogochukwu AM, Chinwendu AK. Evaluation of Drug-Drug Interactions Among Chronic Kidney Disease Patients of Nephrology Unit in the University of Nigeria Teaching Hospital, Ituku-Ozalla, Enugu State. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2017;8(0):49-53.
 34. Charles F, Lora L, Morton P. *Drug Information Handbook*. 22nd ed. Lexi Comp; 2013.
 35. Micromedex.com. Drug Interactions.
 36. Medscape. Drug Interaction Checker.
 37. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*. Ninth edit. Pharmaceutical Press; 2010.
 38. Tatro D. *Drug Interaction Facts 2013: The Authority on Drug Interactions*. Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons; 2013.
 39. Chaudhari ST, Sadavarte A V., Chafekar D. Clinical Profile of End Stage Renal Disease in Patients Undergoing Hemodialysis. *MVP Journal of Medical Sciences*. 2017;4(1):8.
doi:10.18311/mvpjms/0/v0/i0/8555
 40. Zafar R, Ur Rehman I, Shah Y, Ming LC, Goh HP, Goh KW. Comparative analysis of potential drug-drug interactions in a public and private hospital among chronic kidney disease patients in Khyber Pakhtunkhwa: A retrospective cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2023;18(9 September):1-13.
doi:10.1371/journal.pone.0291417
 41. Paczek B, Mucha K, Paczek L. Age-related decline in renal blood flow could be a beneficial and compensatory mechanism. *Medical Science Monitor*. 2020;26:2019-2021.
doi:10.12659/MSM.918643
 42. Burgh AC, Rizopoulos D, Ikram MA, Hoorn EJ, Chaker L. Determinants of the Evolution of Kidney Function With Age. *Kidney International Reports*. 2021;6(12):3054-3063.
doi:10.1016/j.ekir.2021.10.006
 43. PERNEFRI. 11th Report Of Indonesian Renal Registry 2018. *Perkumpulan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI)*. Published online 2018:1-46.
 44. Zafar W, Arshad H, Hassn R, Faqooq U, Fatima T, Rehman AU. Utilization Review of Antibiotics in the Treatment of Urinary Tract Infection. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022;16(7):196-198.
doi:10.53350/pjmhs22168196
 45. Ahmed SB, Dumanski SM. Do Sex and Gender Matter in Kidney and Cardiovascular Disease? *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;78(2):177-179.
doi:10.1053/j.ajkd.2021.05.002
 46. Posada I, Bobadilla NA. Understanding the opposite effects of sex hormones in mediating renal injury. *Nephrology*. 2021;26(3):217-226.
doi:10.1111/nep.13806
 47. Purbayanti D. Efek Konsumsi Minuman Beralkohol terhadap Kadar Kreatinin. *Jurnal Surya Medika*. 2018;4(1):44-50.
doi:10.33084/jsm.v4i1.349
 48. Nurul Azizah H, Argadireja DS, Susanti Armandha Y. Hubungan antara Konsumsi Alkohol dengan Kejadian Penyakit Ginjal Kronis di Instalasi Penyakit Dalam di RS Annisa Medical Center Tahun 2018. *Prosiding Kedokteran*. 2020;Vol. 6(1):1-5.
 49. Setyawan Y. Merokok dan Gangguan Fungsi Ginjal. *e-CliniC*. 2021;9(2):388.
doi:10.35790/ecl.v9i2.33991
 50. Ariga S. Hubungan Antara Tingkat Pendidikan dan Tingkat Pengetahuan dengan Perilaku Hidup Sehat , Berkualitas di Lingkungan Rumah. *Edu Society: Jurnal Pendidikan, Ilmu Sosial, dan Pengabdian Kepada Masyarakat*. 2022;2(3):723-730.
 51. Hasanah U, Dewi NR, Ludiana L, Pakarti AT, Inayati A. Analisis Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Penyakit Ginjal Kronik Pada Pasien Hemodialisis. *Jurnal Wacana Kesehatan*. 2023;8(2):96.
doi:10.52822/jwk.v8i2.531
 52. Natalia S, Suangga F, Pramadhani W, Isnaini. Hubungan antara lama menjalani hemodialisa dengan kualitas hidup pasien gagal ginjal kronik di ruang hemodialisa di salah satu rsud di batam. *An-Najat: Jurnal Ilmu Farmasi dan Kesehatan*. 2023;1(2):108-115.
 53. Madania M, Tuloli TS, Rasdianah N, Akuba J. Analisis Biaya dan Nilai Utilitas pada Pasien Hemodialisis yang Diberikan Terapi Erythropoiesis di Rumah Sakit. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2022;1(3):190-202. doi:10.37311/ijpe.v1i3.11360
 54. Ratnasari PMD, Yuliawati AN, Dhrik M, Cahyadi KD. Hubungan Pengetahuan terhadap Kepatuhan Pengobatan Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. 2023;20(2):144.
doi:10.31942/jiffk.v20i2.8379
 55. Kamaliah N, Cahaya N, Rahmah S. Gambaran Karakteristik Pasien Gagal Ginjal Kronik Yang Menggunakan Suplemen Kalsium di Poliklinik Sub Spesialis Ginjal Hipertensi Rawat Jalan RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Pharmascience*. 2021;08(01):111-124.
 56. Amalia A, Apriliani N. Analisis Efektivitas Single Use dan Reuse Dialyzer pada Pasien Gagal Ginjal

- Kronik di RSUD Mardi Waluyo Kota Blitar. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2021;3(5):679-686. doi:10.24293/ijcpml.v13i3.910
57. Mahato SKS, Apidechkul T, Sriwongpan P, et al. Factors associated with quality of life among chronic kidney disease patients in Nepal: A cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020;18(1):1-14.
 58. Polanska B, Uchmanowicz I, Wysocka A, Uchmanowicz B, Lomper K, Fal AM. Factors affecting the quality of life of chronic dialysis patients. *European Journal of Public Health*. 2017;27(2):262-267. doi:10.1093/eurpub/ckw193
 59. Wells B, Dipiro J, Dipiro C, Schwinghammer T. *Pharmacotherapy Handbook*. Ninth Edit.; 2019.
 60. Agarwal R. Mechanisms and mediators of hypertension induced by erythropoietin and related molecules. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(10):1690-1698. doi:10.1093/ndt/gfx324
 61. Artiany S, Gamayana Trimawang Aji Y. Gambaran Komorbid pada Pasien Hemodialisis di Rumah Sakit Angkatan Udara (RSAU) drEsnawan Antariksa. *Jurnal Keperawatan Cikini*. 2021;2(2):1-6. doi:10.55644/jkc.v2i2.57
 62. Abdulhadi MG, Mohammed M, Maarouf FB. Dyslipidemia among Patients with End Stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis. *Kurdistan Journal of Applied Research*. Published online 2018:123-128. doi:10.24017/science.2018.2.20
 63. Fatima A, Anwar S, Awan A, Ahmad S, Usman H, Anwar Z. Frequency of Restless Legs Syndrome among End-Stage Renal Disease Patients on Maintenance Hemodialysis. *Medical Forum Monthly*. 2022;33(2):138-141.
 64. Hanyaq A, Ramadhan, AM. Samsul E. Kajian Interaksi Obat Pasien Gagal Ginjal Kronis Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Samarinda Medika Citra. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. Published online 2021:135-138. doi:https://doi.org/10.25026/mpc.v14i1.598 1
 65. Pinzon RT, Ardiani BL. Benefit administration of vitamin B1, B6, and B12 on the depression symptom in hemodialysis patients. *Farmasains: Jurnal Farmasi dan Ilmu Kesehatan*. 2020;4(2):7-13. doi:10.22219/farmasains.v4i2.8919
 66. Sadjadi SA, Pi A. Hyperphosphatemia, a cause of high anion gap metabolic acidosis: Report of a case and review of the literature. *American Journal of Case Reports*. 2017;18:463-466. doi:10.12659/AJCR.902862
 67. Iwashita Y, Ohya M, Kunimoto S, et al. A survey of drug burden in patients undergoing maintenance hemodialysis in Japan. *Internal Medicine*. 2018;57(20):2937-2944. doi:10.2169/internalmedicine.0108-17
 68. Ariani N, Prihandiwati E. Evaluasi Potensi Interaksi Obat Antidiabetika Oral Di Apotek Perintis Kuripan Banjarmasin. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. 2021;4(2):301-308. doi:10.36387/jifi.v4i2.821
 69. Nurjanah F, Sriwidodo S, Nurhadi B. Stabilisasi Tablet yang Mengandung Zat Aktif Bersifat Higroskopis. *Majalah Farmasetika*. 2020;6(1):10. doi:10.24198/mfarmasetika.v6i1.27420
 70. Hassan Z, Ali I, Ullah AR, et al. Assessment of Medication Dosage Adjustment in Hospitalized Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus*. 2021;13(2):1-10. doi:10.7759/cureus.13449
 71. Haryati N, Rahmawati F, Wahyono D. Penyesuaian Dosis Obat Berdasarkan Nilai Kreatinin Klirens pada Pasien Geriatri Rawat Inap di Rsup Dr. Kariadi Semarang, Indonesia. *Majalah Farmaseutik*. 2019;15(2):75. doi:10.22146/farmaseutik.v15i2.46447
 72. Tuloli TS, Madania M, Mustapa MA, Tuli EP. Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Yang Menjalani Hemodialisis Di Rsud Toto Kabila Periode 2017-2018. *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2019;8(2):25. doi:10.30591/pjif.v8i2.1470
 73. Pradiningsih A, Nopitasari B, Wahyuningsih E. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat. *Lambung Farmasi Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2020;1(2):61-70.
 74. Farnoud M, Mehrpooya M, Mahboobian MM, Mohammadi Y, Mohammadi M. Evaluation of drug-drug interactions in chronic kidney disease patients: A single-center experience. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;16(4):81-92.
 75. Hammoud KM, Sridhar SB, Rabbani SA, Kurian MT. Evaluation of potential drug-drug interactions and adverse drug reactions among chronic kidney disease patients: An experience from United Arab Emirates. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2022;21(4):853-861. doi:10.4314/tjpr.v21i4.24
 76. Okoro RN, Ummate I, Ohieku JD, Yakubu SI, Adibe MO, Okonta MJ. Kidney Disease Knowledge and Its Determinants Among Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of Patient Experience*. 2020;7(6):1303-1309. doi:10.1177/2374373520967800

77. Shahzadi A, Sonmez I, Kose C, et al. The Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in CKD-A Retrospective Observational Study of Cerrahpasa Nephrology Unit. *Medicina (Lithuania)*. 2022;58(2):1-10. doi:10.3390/medicina58020183
78. Makmur SA, Madania M, Rasdianah N. Gambaran Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Dalam Proses Hemodialisis. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2022;2(3):218-229. doi:10.37311/ijpe.v2i2.13333
79. Berg JPV., Vereecke HEM, Proost JH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(1):44-57. doi:10.1093/bja/aew312
80. Rengga MPE, Kono RB, Beama CA. Analisis Interaksi Obat Penyakit Ginjal Kronik di RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*. 2021;3(3):179-187. doi:10.24123/mipi.v3i3.3937
81. Nusair MB, Al-Azzam SI, Arabyat RM, Amawi HA, Alzoubi KH, Rabah AA. The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(2):155-160. doi:10.1016/j.jsps.2019.11.009
82. Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, et al. Evaluation of potential drug- drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. *BMC Nephrology*. 2016;17(1):1-6. doi:10.1186/s12882-016-0317-4
83. Chaudhary SK, Manadhar N, Adhikari L. Polypharmacy and potential drug-drug interactions among medications prescribed to chronic kidney disease patients. *Janaki Medical College Journal of Medical Science*. 2021;9(1):25-32. doi:10.3126/jmcjms.v9i1.38047
84. Anggriani A, Kusumahati E, Mutazam IH. Potensi Interaksi Obat Amlodipin Pada Pasien Hipertensi Disalah Satu Puskesmas Kabupaten Sumedang. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*. 2021;3(1):1-9. doi:10.33759/jrki.v3i1.108
85. Sayem AS, Arya A, Karimian H, Krishnasamy N, Hasamnis AA, Hossain CF. Action of phytochemicals on insulin signaling pathways accelerating glucose transporter (GLUT4) protein translocation. *Molecules*. 2018;23(2):1-15. doi:10.3390/molecules23020258
86. Divakaran S, Loscaizo J. The Role of Nitroglycerin and Other Nitrogen Oxides in Cardiovascular Therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2018;70(19):2393-2410. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1064.