BAB 1
PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan suatu masalah kesehatan yang serius di dunia. Hal ini dikarena penyakit ginjal dapat menyebabkan kematian, kecacatan serta penurunan kualitas hidup bagi penderitanya. Menurut *National Kidney Foundation* (NKF) dan *Kidney Dialysis Outcomes and Quality Initiative* (K/DOQI), PGK terjadi karena adanya kerusakan ginjal secara progresif dan bersifat *irreversible* yang ditandai dengan perubahan struktur maupun fungsi ginjal yang terjadi selama 3 bulan atau lebih, dengan atau tanpa penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR). Selain itu PGK dapat didefinisikan sebagai terjadinya penurunan laju GFR kurang dari 60 ml/menit/1,73 m^2 selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal dan biasanya disertai dengan albuminuria. Menurut data yang diperoleh dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), diabetes melitus merupakan faktor utama penyebab terjadinya PGK yaitu sebesar 40,2% disusul kemudian penyakit jantung sebesar 28,2% dan hipertensi sebesar 24,6% (NKF, 2002; CDC, 2007).

Diabetes melitus (DM) menurut *American Diabetes Association* (ADA) merupakan suatu gangguan metabolisme tubuh yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah *(hyperglicemia)* sebagai akibat dari defisiensi sekresi insulin, defisiensi aktivitas insulin (sensitivitas) atau defisiensi keduanya. Hal tersebut berhubungan dengan gangguan metabolisme terhadap karbohidrat, lemak, dan protein (ADA, 2009). Diabetes melitus merupakan suatu penyakit kronis yang dapat menyebabkan komplikasi, baik komplikasi makrovaskular (penyakit arteri coroner, penyakit arteri perifer, stroke) maupun mikrovaskular (diabetes retinopati, diabetes nefropati, diabetes neuropati). Oleh karena itu

perkembangan penyakit DM perlu untuk diperhatikan agar komplikasi yang menyertai dapat dicegah dengan cara mengelola dan memantau perkembangan DM serta penyakit vaskular penyerta lainnya (Fowler, 2008).

Komplikasi mikrovaskular yang dapat terjadi pada pasien DM adalah diabetes nefropati. Diabetes nefropati merupakan penyebab utama terjadinya PGK di dunia. Diabetes nefropati terjadi karena adanya kerusakan ginjal secara progresif yang disebabkan oleh DM dan ditandai dengan meningkatnya kadar albumin dalam urin (mikroalbuminuria, 30 sampai 299 mg/hari) (pada pemeriksaan minimal 3 kali, selama 3 sampai 6 bulan) dan disertai dengan menurunnya GFR. Mikroalbuminuria yang menetap merupakan penanda terjadinya tahap awal menurunnya fungsi ginjal pada pasien DM dengan nefropati (ADA[b], 2011). Mikroalbuminuria terjadi sebagai manifestasi dari proses hiperfiltrasi dalam ginjal. Proses hiperfiltrasi terjadi karena adanya vasokonstriksi pada arteriol efferen dalam ginjal yang menyebabkan terjadinya hipertensi intraglomerular. Peningkatan tekanan tersebut yang dapat merusak endotel serta sawar filtrasi glomerulus dalam ginjal. Selanjutnya sebagai akibat dari proses hiperfiltrasi akan ditemukannya protein atau albumin dalam urin (proteinuria atau mikroalbuminuria). Selain itu, keadaan hiperglikemi juga dapat berpengaruh terhadap perkembangan nefropati pada pasien DM. Hal ini disebabkan karena hiperglikemi dapat menyebabkan meningkatnya reaksi glikosilasi antara glukosa dan protein-protein pada membran basal glomerulus sehingga memicu sel mesangial untuk mensekresikan kelebihan matriks ekstraseluler. Kelebihan matriks glikosilat tersebut yang menyebabkan pembuluh darah dalam ginjal menjadi tebal sehingga menggangu proses difusi oksigen dalam pembuluh darah. Berkurangnya pasokan oksigen dalam jaringan menyebabkan terjadi iskemia jaringan.

Faktor-faktor tersebut yang dapat mempengaruhi perkembangan nefropati pada pasien DM (Jackson, 2006; O'Callaghan, 2009).

Di Amerika Serikat antara 20 sampai 40% pasien diabetes memiliki potensi berkembang menjadi diabetes nefropati. Menurut data statistik ADA dari 18,8 juta orang yang terdiagnosa DM, sekitar 48.374 orang telah memulai terapi diabetes nefropati tahap akhir atau *End Stage Renal Disease* (ESRD) dan 202.290 orang telah menjalani dialisis dan transplantasi ginjal akibat diabetes nefropati (ADA[a], 2011, ADA[b], 2011). Sedangkan di Indonesia menurut penelitian yang dilakukan oleh Liew Kok Leong, menyebutkan bahwa dari 366 pasien DM tipe 2 sekitar 31 pasien (8,5%) menderita nefropati (Leong, 2010).

Terapi yang digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit diabetes nefropati adalah dengan mengendalikan kadar glukosa dan tekanan darah secara intensif. Pengendalian kadar glukosa darah dapat menggunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) atau insulin, sedangkan pengendalian tekanan darah dapat menggunakan obat antihipertensi (Gross, 2005). Pada penderita DM dengan komplikasi hipertensi, kontrol tekanan darah memegang peranan penting dalam perkembangan diabetes nefropati. Berdasarkan *The United Kingdom Prospektif Diabetes Study* (UKPDS), setiap penurunan tekanan darah 10 mmHg dapat menurunkan rata-rata kematian akibat diabetes nefropati sekitar 13% (JNC 7, 2004; Triplitt, 2008).

Menurut *United State Renal Data System* (USRDS), penggunaan *Angiotensin Converting Enzyme inhibitor* (ACEi) (Captopril, Lisinopril) dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) (Vasartan, Temisartan, Candesartan) sebagai antihipertensi dapat menurunkan angka kejadian penyakit ginjal dari 5 sampai 10% per tahun menjadi 1% per tahun (Joy, 2008). Oleh karena itu pemberian ACEi dan ARB merupakan terapi yang

direkomendasikan untuk pasien DM dengan nefropati selain pemberian OHO. Menurut ADA dan NKF target terapi yang harus dicapai untuk diabetes nefropati adalah penurunan tekanan darah kurang dari sama dengan 130/80 mmHg. Hal ini bertujuan untuk menghambat perkembangan nefropati menjadi ESRD (Triplitt, 2008). Selain itu ACEi dan ARB merupakan *renoprotective agent* yang bekerja dengan menurunkan kadar albumin dalam urin serta meningkatkan nilai GFR. Efek perlindungan ACEi dan ARB terhadap ginjal yaitu dengan vasodilatasi arteriol efferen sehingga dapat menurunkan tekanan intraglomerular yang memicu rusaknya glomerulus karena proses hiperfiltrasi dalam ginjal. Selain itu, ACEi berperan dalam meningkatkan selektivitas permeabilitas membran sehingga dapat menurunkan stimulasi produksi matriks dan poliferasi pada sel mesangial yang berperan dalam perkembangan nefropati pada pasien diabetes. Menurut penelitian mengenai diabetes nefropati, penurunan 50% kadar albumin dalam urin dapat menurunkan 50% resiko perkembangan nefropati menuju ESRD (Jackson, 2006).

Obat golongan ACEi dan ARB dapat diberikan sebagai monoterapi atau kombinasi terapi untuk mencapai target penurunan sekresi albuminuria serta tekanan darah yang diinginkan. Misalnya, kombinasi antara ACEi atau ARB dengan obat diuretik dapat menurunkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan perkembangan pada penyakit ginjal. Namun, penggunaan diuretik hemat kalium pada pasien diabetes nefropati perlu dihindari untuk mencegah terjadinya hiperkalemia (Datta, 2010). Oleh karena itu, perlu adanya pemantauan terhadap kadar kalium dalam darah serta penyesuaian dosis pada penggunaan ACEi dan ARB bersama dengan obat diuretik hemat kalium atau suplemen yang mengandung kalium. Efek samping lain yang sering timbul pada penggunaan ACEi sebagai terapi antihipertensi adalah batuk kering pada sekitar 20% pasien pengguna ACEi

(Jackson, 2006). Permasalahan lain yang mungkin dapat terjadi pada penggunaan ACEi dan ARB di lapangan meliputi pola regimentasi obat, *outcome terapi* dan *Drug Related Problems* (DRPs) yang bervariasi pada setiap pasien. Oleh karena itu, perlu adanya suatu studi mengenai pola penggunaan obat golongan ACEi dan ARB pada pasien diabetes nefropati. *Drug Utilization Study* (DUS) merupakan studi tentang penggunaan obat yang digunakan untuk menggambarkan perkembangan pola penggunaan obat dalam suatu populasi, baik dalam jangkauan regional, nasional maupun institusional. Selanjutnya dapat dilakukan suatu evaluasi terhadap pola penggunaan obat tersebut sehingga kualitas hidup pasien dapat ditingkatkan (Gamma, 2008). Penelitian dilakukan di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya yang merupakan rumah sakit tingkat 1 dan merupakan rumah sakit rujukan di wilayah Surabaya Timur untuk anggota Tentara Nasional Indonesia (TNI) beserta keluarga dan masyarakat umum disekitarnya.

Perumusan masalah pada peneliatian ini adalah bagaimanakah pola penggunaan obat golongan ACEi dan ARB pada pasien diabetes nefropati di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya?

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan, (1) mengetahui dan mengkaji pola regimentasi obat pada pasien diabetes nefropati, (2) Mengkaji hubungan antara penggunaan ACEi dan ARB dengan *outcome* terapi pada pasien diabetes nefropati, dan (3) mengidentifikasi dan mengkaji *Drug Related Problems* (DRPs) yang dapat timbul pada penggunaan ACEi dan ARB dengan obat lain pada pasien diabetes nefropati.

Penelitian ini dilakukan dengan harapan dapat memberikan informasi mengenai pola penggunaan obat ACEi dan ARB pada pasien diabetes nefropati. Selain itu, dapat digunakan sebagai masukan bagi Komite Farmasi dan Terapi Rumkital Dr. Ramelan Surabaya dalam pemilihan obat untuk pasien khususnya diabetes nefropati.