

BAB 1

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik merupakan salah satu penyakit yang berpotensi fatal dan dapat menyebabkan pasien mengalami penurunan kualitas hidup baik kecacatan maupun kematian. Pada penyakit ginjal kronik (PGK) umumnya akan terjadi penurunan massa ginjal yang dapat mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional dari nefron yang masih tersisa, hal tersebut merupakan upaya kompensasi yang dilakukan oleh ginjal. Pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal, pada umumnya mempunyai komposisi atau volume urin yang tidak normal misalnya adanya sel darah merah atau sejumlah protein di dalam urin (Russell and Norman, 2008; Ix, 2006). Definisi lain dari PGK adalah terjadinya penurunan nilai GFR <60 ml/menit/1.73 m² selama 3 bulan atau lebih, dengan atau tanpa kerusakan ginjal (NKF, 2002).

Berdasarkan data yang diperoleh dari *National Kidney Foundation's Early Evaluation Program* (KEEP) 27.927 pasien termasuk dalam kriteria PGK (NKF, 2002). Tiga survei nasional yang berbeda di Amerika Serikat memperkirakan bahwa prevalensi PGK sekitar 5% dari populasi orang dewasa dengan batasan konsentrasi serum kreatinin yang lebih besar dari 1.5 mg/dL (Joy *et al.*, 2008). Di negara – negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40 - 60 kasus per juta penduduk per tahun (Kasper, 2005; Markum, 2006). Berdasarkan data di beberapa pusat nefrologi di Indonesia prevalensi PGK berkisar antara 200 – 250 penduduk per satu juta penduduk (Bakri, 2005). Sedangkan data yang diperoleh Dinas Kesehatan Indonesia, PGK terletak pada posisi enam dari sepuluh penyakit utama penyebab kematian di Rumah Sakit pada tahun 2006, dengan angka

kematian sebesar 2.521 atau 2,99% dari total kematian di Rumah Sakit (Departemen Kesehatan RI, 2008).

Data prevalensi di atas menunjukkan bahwa PGK telah menjadi permasalahan utama dalam kesehatan masyarakat pada umumnya (NKF, 2002). Penurunan fungsi ginjal pada pasien PGK akan menghasilkan berbagai macam komplikasi salah satunya adalah hiperurisemia. Hiperurisemia adalah ketidakseimbangan antara produksi dan sekresi dari asam urat. Ketidakseimbangan antara produksi dan sekresi akan menimbulkan hipersaturasi asam urat yaitu kelarutan asam urat dalam serum melebihi ambang batasnya, sehingga merangsang timbunan urat dalam bentuk garamnya terutama monosodium urat di berbagai tempat/jaringan (Wortman, 2009).

Kondisi hiperurisimia merupakan suatu faktor resiko timbulnya penyakit ginjal. Berdasarkan penelitian, pasien dengan kadar asam urat serum sekitar 7,0 – 8,9 mg/dl akan memiliki resiko dua kali lebih besar mengalami penyakit ginjal, sedangkan peningkatan kadar asam urat serum \geq 9,0 mg/dl pasien mempunyai resiko menderita penyakit ginjal meningkat menjadi tiga kali lipat. Peningkatan kadar asam urat dalam serum dapat membentuk kristal – kristal asam urat di ginjal dan dapat mengendap di dalam insterstitium medular ginjal, tubulus atau sistem pengumpul yang akhirnya akan menyebabkan gagal ginjal akut maupun kronik. Penyakit ginjal yang dapat ditimbulkan dari kondisi hiperurisemia antara lain : nefropati asam urat akut, nefrolitiasis asam urat, nefropati urat kronik (Wortman, 2009; Obemayr, 2008).

Nefropati asam urat akut disebabkan oleh pengendapan kristal asam urat dalam tubulus ginjal yang menyebabkan obstruksi dan berkembangnya gagal ginjal akut. Nefrolitiasis didefinisikan sebagai pembentukan batu di

dalam ginjal oleh karena adanya pengendapan dari beberapa jenis senyawa, satu diantaranya adalah asam urat. Nefrolitiasis asam urat sering terjadi pada pasien hiperurisemia dan pasien dengan keganasan pergantian sel yang cepat (misalnya leukemia). Kondisi nefrolitiasis ini terjadi ketika kadar asam urat dalam serum di atas 10 mg/dl (Wilson and Price, 2005). Sedangkan nefropati urat kronik, atau nefropati *gout* akan terjadi pada pasien gout dan hiperurisemia yang berlarut – larut (> 7 mg/dl) (Wortman, 2009).

Seperti diketahui ginjal merupakan organ utama untuk proses ekskresi asam urat, dengan adanya gangguan pada ginjal maka proses ekskresi asam urat juga akan menurun sehingga konsentrasi asam urat dalam serum akan meningkat. Dengan adanya beberapa manifestasi klinik yang ditimbulkan dari kondisi hiperurisemia maka diperlukan penanganan yang cepat dan tepat pada kondisi ini, terutama pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal. Tujuan utama dari terapi hiperurisemia adalah untuk menurunkan kadar asam urat serum sehingga tidak memperparah kondisi kerusakan ginjal pada pasien PGK dan kadar asam urat serum berada pada kisaran yang normal atau < 6.0 mg/dL (Wilson and Price, 2005).

Terapi yang dapat digunakan untuk mengatasi hiperurisemia adalah golongan urikosurik dan inhibitor xantin oksidase. Obat – obat urikosurik seperti probenesid dan juga sulfinperazon akan meningkatkan klirens ginjal untuk asam urat dengan cara mengurangi reabsorpsi dari asam urat pada tubulus proksimal. Sedangkan golongan inhibitor xantin oksidase bekerja dengan cara menghambat perubahan hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Terapi farmakologis yang sesuai untuk pasien PGK adalah dengan menggunakan golongan inhibitor xantin oksidase. Satu –

satunya golongan inhibitor xantin oksidase yang digunakan adalah allopurinol (Katzung, 2009). Saat ini, di Amerika serikat disepakati hanya allopurinol yang digunakan untuk menghambat sintesis asam urat. Karena allopurinol efektif untuk hiperurisemia baik pada *undersecretion* maupun *overproduction* asam urat, dan banyak diresepkan pada penggunaan jangka panjang (Hawkins *et al.*, 2008)

Di dalam tubuh allopurinol akan diubah menjadi metabolitnya yaitu oksipurinol. Oksipurinol diekskresi melalui ginjal dalam jumlah besar dan dalam jumlah sedikit sebagai allopurinol. Sebagian besar oksipurinol akan direabsorpsi oleh tubulus ginjal, sehingga klirensnya lewat ginjal kecil daripada allopurinol. Oksipurinol mempunyai waktu paruh dalam serum sebesar 18 – 30 jam pada pasien yang sehat. Pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal maka waktu paruh dalam serum oksipurinol menjadi lebih panjang yaitu lebih dari 125 jam. Akumulasi allopurinol dan metabolitnya akan menimbulkan reaksi toksik namun reaksi ini jarang terjadi namun jika terjadi akan berakibat fatal. Reaksi toksik yang ditimbulkan antara lain ditandai dengan timbulnya *skin rash*, selain itu juga terjadi hepatitis, demam, eosinofilia, eritematus, serta dapat berkembangnya penyakit ginjal. Allopurinol menurunkan kadar asam urat dengan penyesuaian dosis. Hal ini biasanya dimulai pada dosis 100 mg/hari selama 1 minggu sampai mencapai tingkat serum asam urat 6 mg/dl atau kurang (Dipiro, *et al.*, 2008). Intoleransi gastrointestinal, termasuk mual, muntah, dan diare bisa terjadi (Katzung, 2009).

Berdasarkan uraian di atas, terlihat bahwa penggunaan allopurinol pada pasien PGK sangat kompleks dikarenakan perlunya penyesuaian dosis allopurinol berdasarkan nilai GFR pasien PGK. Selain itu, penggunaan allopurinol pada pasien PGK juga memerlukan *monitoring* terhadap efek

samping yang mungkin terjadi. Permasalahan yang muncul di lapangan terkait penggunaan allopurinol adalah regimentasi obat bervariasi, luaran klinik yang bervariasi dan *Drug Related Problem* (DRP), maka diperlukan sebuah studi tentang pola penggunaan allopurinol pada pasien PGK atau *Drug Utilization Study*. *Drug Utilization Study* (DUS) bertujuan untuk memfasilitasi penggunaan obat yang rasional, yang menyatakan persepan obat yang baik dalam dosis optimal pada indikasi yang tepat, dengan informasi yang benar dan harga yang terjangkau (Sachdeva *et al.*, 2010). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pola penggunaan allopurinol pada pasien PGK terkait dengan luaran klinik sehingga dapat dijadikan pertimbangan dan evaluasi dalam pemberian dosis allopurinol untuk mencegah komplikasi PGK dan juga mencegah percepatan perkembangan PGK menuju ESRD. Studi dilaksanakan di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya, merupakan rumah sakit tingkat I yang menjadi rujukan tertinggi untuk anggota TNI beserta keluarganya di wilayah timur Indonesia dengan prevalensi PGK cukup tinggi.

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka permasalahan dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut : Bagaimana pola penggunaan allopurinol pada pasien penyakit ginjal kronik dengan hiperurisemia di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya?

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut : Mengetahui dan mengkaji regimentasi dosis allopurinol yang digunakan pada pasien PGK dengan hiperurisemia, hubungan antara terapi allopurinol yang diberikan dengan *outcome* terapi pada pasien PGK dengan hiperurisemia, permasalahan terkait obat yang mungkin terjadi terkait penggunaan allopurinol pada pasien PGK dengan hiperurisemia.

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi mengenai pola penggunaan allopurinol pada pasien penyakit ginjal kronik dengan hiperurisemia sehingga berguna untuk meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian pada pasien.