

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ penting dalam mengatur kadar cairan dalam tubuh, keseimbangan elektrolit, dan pembuangan sisa metabolit dan obat dari dalam tubuh. Kerusakan atau penurunan fungsi ginjal dapat mempengaruhi farmakokinetika obat, terutama obat yang mengalami eliminasi utama di ginjal (Shargel *et.al*, 2005).

Jumlah penderita penyakit ginjal kronik terus meningkat dan dianggap sebagai salah satu masalah kesehatan yang dapat berkembang pada dekade yang akan datang. Menurut *United State Renal Data System* di Amerika Serikat prevalensi penyakit ginjal kronis meningkat 20-25% setiap tahun (Tandi *et.al*, 2014).

Pasien dengan penyakit ginjal kronik membutuhkan pengembangan metode perhitungan dosis individu obat. Saat ini, pemantauan ketat pada pasien dengan penyakit ginjal kronik dianjurkan untuk mencegah cedera ginjal akut dan terkait dengan angka morbiditas, mortalitas dan biaya pelayanan kesehatan yang tinggi (Panwar, 2013).

Banyak efek obat yang berubah oleh perubahan fisiologis yang terjadi pada gangguan fungsi ginjal. Kegagalan untuk menentukan dosis obat individu pada populasi ini dapat menyebabkan keracunan atau respon terapi menurun, yang

menyebabkan kegagalan pengobatan. Pendekatan terapi obat individual akan menjamin hasil yang optimal (Shargel *et.al*, 2005; Doogue *et.al*, 2011; Callum, 2014).

Secara farmakokinetika vankomisin hampir sempurna dieliminasi dalam bentuk tidak berubah di urin, terutama melalui filtrasi glomerulus ($\geq 90\%$). Karena vankomisin dieliminasi terutama melalui filtrasi glomerulus, maka penurunan fungsi ginjal merupakan faktor paling penting yang mempengaruhi farmakokinetika vankomisin. Bersihan vankomisin menurun secara proporsional dengan penurunan bersihan kreatinin. Berdasarkan hubungan antara fungsi ginjal dan bersihan vankomisin dapat digunakan untuk mendasari metode perhitungan dosis vankomisin (Bauer, 2008; Brown *et.al*, 2013).

Antibiotika vankomisin merupakan salah satu terapi lini pertama yang diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) di banyak Negara (Hanrahan *et.al*, 2015; Khudaibergenova, 2015; Le *et.al*, 2015). Vankomisin merupakan antibiotika *glycopeptida* utama untuk pengobatan MRSA dan telah digunakan secara luas sebagai antibiotika pada pasien diabetes mellitus dengan infeksi kulit dan jaringan lunak, pasien penyakit kritis dengan sepsis (Rybak *et.al*, 2009; Escobar *et.al*, 2014; Butranova *et.al*, 2015). Di samping itu, vankomisin dapat digunakan untuk infeksi komplikasi seperti meningitis, pneumonia, osteomyelitis, endocarditis (McEvoy, 2011).

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) telah menjadi masalah yang cukup penting pada pelayanan kesehatan di seluruh dunia pada beberapa dekade

terakhir. Hal ini menyebabkan angka kesakitan dan kematian meningkat secara signifikan. Infeksi yang disebabkan MRSA berkaitan dengan hari rawatan di rumah sakit yang lama (Klebens *et.al*, 2007; Ippolito *et.al*, 2010; Hashizume *et.al*, 2015). Prevalensi methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningkat selama 10 tahun terakhir (Green *et.al*, 2012). Tingkat kematian yang disebabkan oleh bakteremia MRSA melebihi 30% dan tidak berubah pada dua dekade (van Hal *et.al*, 2012; Song *et.al*, 2015). *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan kelompok bakteri yang resisten terhadap antibiotika golongan beta laktam (Zorgani *et.al*, 2015).

Pada tahun 2011, Infectious Diseases Society of America (IDSA) menerbitkan pedoman (*guidelines*) pertama penggunaan vankomisin untuk pengobatan infeksi *healthcare-associated* dan *community-associated* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Tujuan pedoman IDSA ini untuk memberikan rekomendasi bagi praktisi, sehingga memaksimalkan keberhasilan pengobatan dengan vankomisin dan mencegah toksisitas (Liu *et.al*, 2011).

Vankomisin termasuk antibiotika dengan indeks terapi sempit dan variabilitas yang besar (Bauer, 2008). Pada gangguan fungsi ginjal dosis antibiotik disesuaikan dengan bersihan kreatinin. Perhitungan dosis individu penting untuk obat dengan indeks terapi sempit yang dieliminasi di ginjal, penurunan laju filtrasi glomerulus dapat meningkatkan konsentrasi vankomisin di dalam serum (Rybak *et.al*, 2009^a). Hal ini perlu dipertimbangkan agar dosis vankomisin sesuai target pada "kisaran terapeutik"

dalam upaya untuk meningkatkan efektivitas dan meminimalkan efek toksik potensial dari obat (Balen *et.al*, 2000).

Prinsip manajemen terapi pasien dapat dilakukan berdasarkan ilmu farmakokinetika klinik. Ilmu ini berperan pada keamanan dan manajemen terapi obat yang efektif pada pasien (Di Piro, 1988). Konsep farmakokinetika bertujuan untuk membuat rejimen dosis individu yang dapat mengoptimalkan respon terapi pada pengobatan dan meminimalkan adanya efek samping (Bauer, 2008). Agar tercapai pemberian obat secara optimal diperlukan pemahaman, tidak hanya absorpsi, distribusi dan eliminasi, tetapi juga dari proses kinetika (Rowland & Tozer, 1980).

Rute pemberian vankomisin harus diberikan secara infus intravena jangka pendek (1 jam). Efek samping telah dicatat ketika pemberian infus lebih pendek (~ 30 menit atau kurang). Reaksi urtikaria, flushing (dikenal sebagai sindrom "Redman" atau "leher merah"), takikardia, kejang otot, mual dan hipotensi telah dilaporkan dan sebagian besar dihindari dengan waktu infus yang panjang (Akil & Mir, 2001; Bauer, 2008; Rybak *et.al*, 2009^a; Vandecasteele *et.al*, 2013).

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Ye *et.al*, 2013 mengevaluasi bukti yang tersedia untuk melihat keuntungan melakukan *Therapeutic Drug Monitoring (TDM)* vankomisin pada pasien yang diterapi dengan vankomisin pada infeksi gram positif. Studi ini membandingkan kelompok TDM dengan kelompok non-TDM. Berdasarkan data yang dikumpulkan menunjukkan bahwa TDM secara signifikan meningkatkan

efikasi klinis (*Odds Ratio* = 2,62) dan menurunkan nefrotoksisitas (*Odds Ratio* = 0,25) pada pasien yang diterapi dengan vankomisin (Ye *et.al*, 2013).

Hubungan antara dosis vankomisin, konsentrasi serum, kemanjuran dan nefrotoksisitas telah didokumentasikan beberapa penulis (Bosso *et.al*, 2011; Ackerman *et.al*, 2013). Bukti-bukti sebelumnya telah menunjukkan bahwa kejadian nefrotoksisitas yang diinduksi oleh vankomisin berhubungan dengan usia pasien, tingkat keparahan penyakit dan penyakit gagal ginjal kronis (Rybak *et.al*, 2009^a; Panwar *et.al*, 2013; Dong *et.al*, 2015).

Penelitian mengenai kesesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal telah dilakukan di beberapa rumah sakit di Indonesia. Salah satu penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Moewardi Surakarta pada periode September – November 2007 menunjukkan 16,1% dosis antibiotik tidak disesuaikan pada pasien gagal ginjal (Yulianti *et.al*, 2007). Penelitian terkait juga telah dilakukan pada pasien jantung dengan disfungsi ginjal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2010 – Maret 2011 dimana terdapat 11 pasien wanita dan 14 pasien pria menggunakan dosis digoksin melebihi kadar maksimum digoksin (Sihombing *et.al*, 2011).

Berdasarkan *study* pendahuluan yang dilakukan pada bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil terdapat dua puluh dua orang pasien yang menggunakan terapi vankomisin selama bulan Juni – Oktober 2015. Tiga orang pasien diantaranya memiliki nilai klirens kreatinin 30 - 59 mL/menit, dua orang memperoleh dosis vankomisin 1 gram/hari dan satu orang memperoleh dosis 2 gram/hari. Satu orang pasien yang

memiliki data klirens kreatinin 15-29 mL/menit dan memperoleh dosis 1 gram/hari. Enam orang pasien yang memiliki klirens kreatinin < 15 mL/menit, lima orang memperoleh dosis 2 gram/hari dan 1 orang memperoleh 1 gram/hari.

Setelah dilakukan *study* literatur terlihat bahwa waktu paruh vankomisin pada pasien dengan klirens kreatinin 30 – 59 mL/menit diperoleh sekitar 17,36 jam, waktu paruh untuk pasien dengan klirens kreatinin 15 – 29 mL/menit sekitar 27,6 jam, sedangkan untuk pasien dengan klirens kreatinin < 15 mL/menit diperoleh waktu paruh sekitar 67 jam. Waktu paruh vankomisin terlihat lebih lama dibandingkan dengan pasien yang memiliki fungsi ginjal normal yaitu sekitar 6 jam. Hal ini menunjukkan bahwa eliminasi vankomisin diperlambat pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Berdasarkan perhitungan farmakokinetika dari data pendahuluan ditemukan sebanyak empat orang pasien menggunakan dosis vankomisin melebihi dosis individu (Bauer, 2006; Sweetman, 2009; Brown *et.al*, 2013).

Berdasarkan latar belakang di atas diperlukan penyesuaian dosis individu vankomisin pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal karena dapat mengakibatkan penurunan kemampuan ginjal mengeliminasi obat sehingga dapat memperpanjang waktu paruh obat. Perhitungan dosis vankomisin dapat diperkirakan berdasarkan aspek farmakokinetika agar tercapai tujuan terapi yang aman dan efektif, terutama pada pasien penyakit ginjal kronis, maka perlu dilakukan suatu penelitian. Penelitian ini menggunakan *pharmacokinetic dosing method* berdasarkan data rekam medis pasien (Bauer, 2006; Brown *et.al*, 2013).

1.2 Perumusan Masalah

Perumusan masalah pada penelitian ini adalah menganalisis penggunaan vankomisin pada pasien penyakit ginjal kronis yang mendapat terapi vankomisin di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M.Djamil Padang, terutama kesesuaian terhadap dosis individu.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kesesuaian dosis vankomisin yang digunakan pada pasien penyakit ginjal kronis di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil berdasarkan *pharmacokinetic dosing method*.

Tujuan khusus

- a. Mengetahui perubahan parameter farmakokinetika pada pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan vankomisin.
- b. Menghitung dosis individu pada pasien penyakit ginjal kronis yang mendapatkan terapi vankomisin.
- c. Menentukan persentase dosis yang melebihi dosis individu.
- d. Menentukan interaksi obat yang mungkin terjadi selama pemakaian vankomisin.

1.4 Hipotesis Penelitian

Perlunya penyesuaian dosis individu terhadap pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan vankomisin.

1.5 Manfaat Penelitian

- a. Bagi peneliti, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman lapangan tentang penggunaan vankomisin dan pengalaman belajar untuk dapat memahami kaedah penelitian.
- b. Bagi Rumah Sakit, hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai bahan masukan untuk meningkatkan keoptimalan terapi vankomisin pasien di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang sehingga terapi yang diharapkan tercapai.
- c. Bagi pasien, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan, merubah pola dan sikap gaya hidup pasiens dalam menggunakan obat demi tercapainya tujuan terapi yang diharapkan.
- d. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengayaan materi ilmu kefarmasian khususnya dalam bidang farmasi klinik.
- e. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pembanding atau sebagai dasar penelitian selanjutnya untuk memperoleh hasil yang lebih baik.

