



ANALISIS POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIK (GGK) STADIUM AKHIR DI RUMAH SAKIT AULIA PEKANBARU

ANALYSIS OF POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC RENAL FAILURE (CRF) AT AULIA PEKANBARU HOSPITAL

Tessa Amanda Primadhini¹, Dedy Almasdy*¹, Almahdy A¹

¹Universitas Andalas

(Email: dedyalmasdy@phar.unand.ac.id)

ABSTRAK

Setiap tahun terjadi peningkatan prevalensi penyakit gagal ginjal kronik (GGK) stadium akhir atau End Stage Renal Disease (ESRD) di Indonesia, seiring dengan meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan angka kejadian penyakit diabetes melitus dan hipertensi yang juga berpotensi terjadinya komplikasi penyakit lain dalam jangka panjang seperti anemia, kelainan mineral dan tulang, sehingga membutuhkan penggunaan berbagai macam obat (polifarmasi). Penggunaan obat dalam jumlah banyak dan dalam waktu yang lama akan meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi obat yang berisiko menurunkan efektivitas terapi dan memperburuk kondisi pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien, jenis obat yang digunakan, potensi interaksi obat, tingkat keparahan dan mekanisme interaksi obat pada pasien GGK stadium akhir. Penelitian ini menggunakan teknik purposive sampling dengan total 112 sampel yang memenuhi kriteria inklusi periode Januari dan Desember 2022. Penelitian ini merupakan penelitian observasional, dan data dikumpulkan secara retrospektif. Analisis interaksi obat dilakukan berdasarkan *software Drugs.com* dan *Drugbank.com* dengan pengelompokan berdasarkan tingkat keparahan minor, sedang dan mayor. Hasil yang didapatkan, pasien dengan GGK sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (55,36%), rentang usia ≥ 65 tahun (48,21%), lama perawatan ≤ 7 hari (60,71%), hipertensi (51,79%), jumlah penggunaan obat 6-10 jenis (56,25%) dan obat yang paling banyak digunakan adalah Furosemid (6,54%). Proporsi pasien yang mengalami kejadian interaksi obat sebesar 95% dengan kejadian interaksi terbanyak 1-3 kali (56,60%) dalam waktu penggunaan obat yang bersamaan. Interaksi obat yang paling sering terjadi adalah kombinasi Furosemide dan Omeprazole (8,73%). Proporsi tingkat keparahan kelompok dengan kategori minor (13,32%), moderat (13,32%) dan mayor (2,4%).

Kata kunci : GGK, ESRD, Polifarmasi, Interaksi Obat

ABSTRACT

Every year there is an increase in the prevalence of end-stage chronic renal failure (CRF) or End Stage Renal Disease (ESRD) in Indonesia, along with the increasing number of elderly people and the incidence of diabetes mellitus and hypertension which also has the potential for long-term complications of other diseases such as anaemia, mineral and bone disorders, requiring the use of various drugs (polypharmacy). The use of drugs in large quantities for a long time will increase the possibility of drug interactions that have the risk of reducing the effectiveness of therapy and worsening the patient's condition. This study aims to determine patient characteristics, types of drugs used, potential drug interactions, severity and mechanism of drug interactions in ESRD patients. This study used purposive sampling with a



total of 112 samples that met the inclusion criteria between January and December 2022. This study was an observational study, and data were collected retrospectively. Drug Interaction Analysis was carried out based on Drugs.com and Drugbank.com software with grouping based on pharmacodynamic, pharmacokinetic mechanisms and minor, moderate and major degrees of severity. results obtained ESRD patients were mostly male (55.36%), age range ≥ 65 years (48.21%), length of treatment ≤ 7 days (54.46%), hypertension (51.79%), number of drug use 6-10 types (56.25%) and the most widely used drug was Furosemide (6.54%). The proportion of patients who experienced drug interaction events was 95% with most 1-3 interaction events (56.60%) in the same time of use. The most common drug interaction was the combination of Furosemide and Omeprazole (8.73%). The proportion of severity was categorized as minor (13.32%), moderate (13.32%) and major (2.4%)

Keywords: CRF, ESRD, Polypharmacy, Drug Interactions

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara bertahap dan biasanya tidak dapat dipulihkan. gejala penyakit ini meliputi kurangnya nafsu makan, mual, muntah, pusing, sesak napas, kelelahan, edema pada tangan dan kaki, dan uremia. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/menit/1.73 m², apa pun penyebabnya, dianggap sebagai tanda gagal ginjal kronis jika berlangsung selama tiga bulan (Velenosi & Urquhart, 2014).

Pasien penyakit gagal ginjal stadium akhir (ESRD) memerlukan pengobatan pengganti ginjal / Hemodialisis, yang didefinisikan sebagai penurunan fungsi ginjal yang progresif pada gagal ginjal kronik (GGK). Tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi di antara penyakit tidak menular membuat GGK menjadi masalah kesehatan global yang signifikan. Menurut perkiraan, 5% dari seluruh kematian di seluruh dunia diperkirakan disebabkan oleh GGK atau komplikasi dari GGK, dan prevalensinya terus mengalami peningkatan (Carney, 2020), (Breyer & Susztak, 2016).

Kasus GGK secara global mencapai angka 697,5 juta pada tahun 2017, dengan sepertiga dari kasus-kasus tersebut berada di Tiongkok (132,3 juta kasus) dan India (115,1 juta kasus). Terdapat lebih dari 10 juta kasus GGK di Bangladesh, Brasil, Indonesia, Jepang, Meksiko, Nigeria, Pakistan, Rusia, Amerika Serikat, dan Vietnam (Bikbov et al., 2020).

Di Indonesia, Pasien GGK yang menjalani Hemodialisis terus meningkat setiap tahunnya. Antara tahun 2007 dan 2015, terjadi

pertumbuhan yang signifikan. Pada tahun 2007 terdapat 1.885 pasien GGK yang aktif menjalani hemodialisis, dan pada tahun 2015 terdapat 30.554 pasien yang aktif menjalani hemodialisis (PERNEFRI, 2018). Hal ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah pasien GGK dengan menjalani hemodialisis yang biasanya mengkonsumsi lebih dari tiga obat (polifarmasi). Penggunaan beberapa obat dalam waktu yang bersamaan dapat meningkatkan potensi interaksi obat (Velenosi & Urquhart, 2014).

GGK dapat dipicu oleh diabetes dan juga tekanan darah yang tinggi, seseorang berisiko mengalami gangguan ginjal ketika mengalami diabetes, tekanan darah tinggi ataupun memiliki riwayat penyakit ginjal dalam keluarganya (Fasipe et al., 2018). Pasien GGK memerlukan pendekatan terapi khusus untuk mengatasi konsekuensi dan penyakit yang menyertainya yang meliputi diabetes, penyakit kardiovaskular, sindrom tulang metabolik, dan anemia. Berkurangnya fungsi ginjal mengakibatkan perubahan fungsi beberapa organ lainnya, yang akan mempengaruhi mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik obat didalam tubuh (Lea-Henry et al., 2018). Berkurangnya laju filtrasi glomerulus (GFR) mengurangi klirens obat dari ginjal dan perubahan fungsi ginjal juga mempengaruhi klirens metabolisme dari hati. Berkaitan peningkatan kebocoran paraseluler dan penurunan fungsi transporter reflux di saluran pencernaan terkait dengan perubahan proses penyerapan obat pada pasien ESRD yang menjalani hemodialisis, penurunan klirens intrinsik dari sitokrom hati P450 (CYPs),

berkurangnya ekskresi empedu, aliran darah hati yang lebih rendah dan perubahan komposisi jaringan misalnya air dan lemak, akumulasi obat dan konsentrasi obat bebas yang lebih tinggi karena penurunan kadar albumin dan kompetensi untuk pengikatan protein oleh racun uremik.

Karena polifarmasi, beberapa penyakit penyerta, dan sering berganti-ganti obat, pasien dengan ESRD memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami masalah yang berhubungan dengan Interaksi obat (Alshamrani et al., 2018). Polifarmasi merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas dalam pelayanan kesehatan, diperkirakan bahwa kejadian interaksi obat berkisar antara 3 hingga 5% pada pasien yang mengkonsumsi sedikit obat sedangkan meningkat menjadi 20% pada pasien yang mengkonsumsi 10-20 obat per hari. Pasien hemodialisis biasanya menggunakan rejimen terapi yang kompleks hingga 10-12 obat per hari (Rama et al., 2012).

BAHAN DAN METODE

1. Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan di instalasi hemodialisa dan rekam medis Aulia Hospital Pekanbaru selama 3 bulan. Jenis penelitian ini adalah observasional dengan desain penelitian *cross sectional* dan sumber data penelitian adalah data retrospektif dari pengambilan data rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis GGK dan komorbiditas hipertensi serta diabetes melitus yang menjalani hemodialisis di Rumah Sakit Aulia Pekanbaru. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Kriteria inklusi dan eksklusi pasien dapat

dilihat pada Gambar 1. Penelitian ini menggunakan analisis data univariat dan data yang diperoleh diolah menggunakan program *Microsoft Excel* yang disajikan secara deskriptif. Analisis ini menghasilkan persentase dari setiap data yang diperoleh.

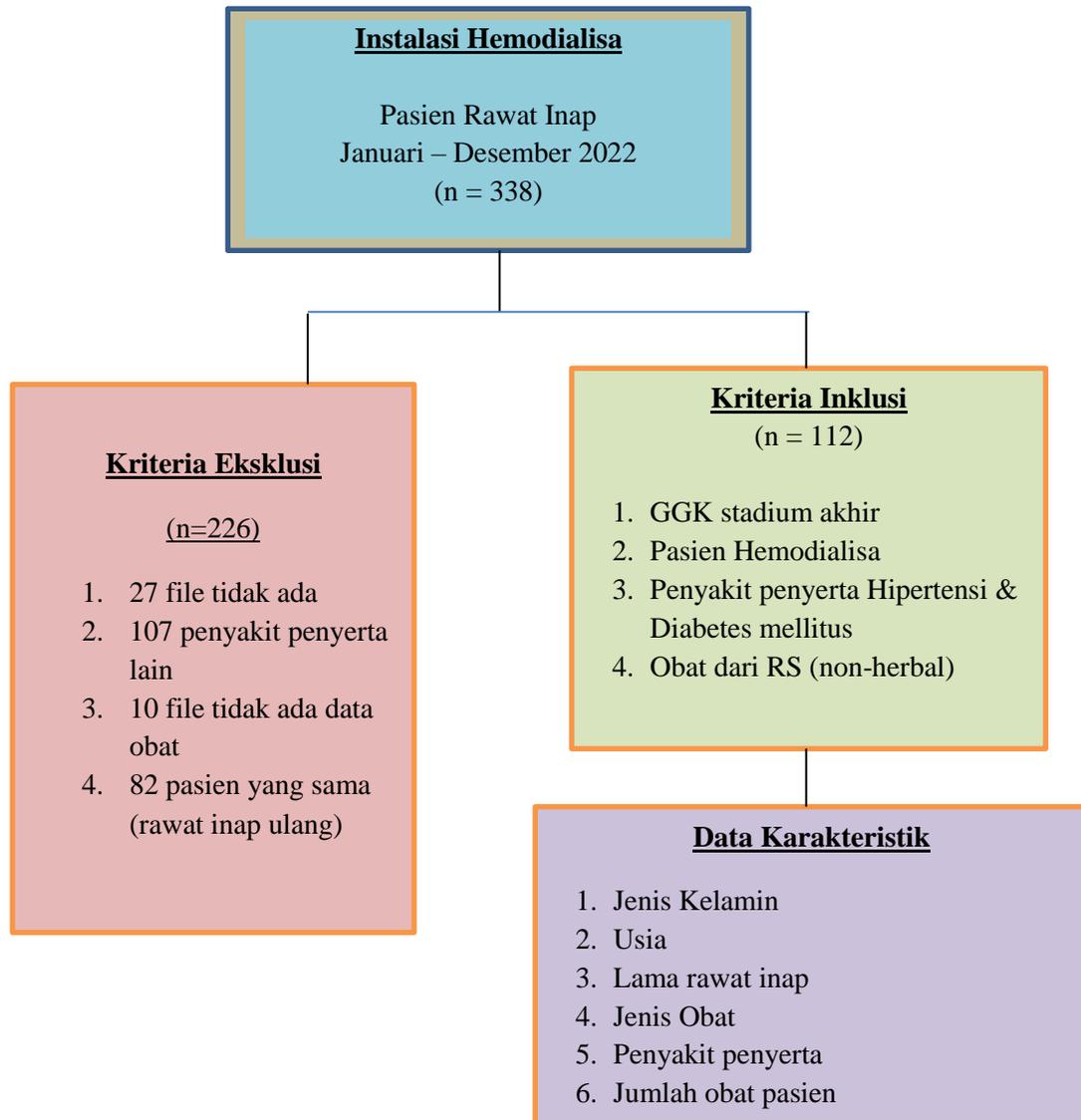
2. Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dengan melihat rekam medis pasien, kemudian dilakukan pengambilan data dari sampel yang memenuhi kriteria inklusi. beberapa data yang diambil adalah data demografi pasien (jenis kelamin dan usia), lama rawat inap, penyakit penyerta, data lengkap penggunaan obat pasien selama dirumah sakit dan data pendukung lain yang dibutuhkan.

Obat – obat yang digunakan dalam waktu yang bersamaan di analisis menggunakan aplikasi Drug Interaction Checker, yang merinci semua kemungkinan interaksi dan menyatakan apakah informasi tersebut tersedia pada obat tertentu dalam kelompok obat yang menunjukkan signifikansi klinis dari interaksi, apakah interaksi telah sepenuhnya ditetapkan dalam literatur, serta memberikan kutipan.

3. Klasifikasi Potensi Interaksi Obat

Potensi interaksi obat diidentifikasi menggunakan *software Drugs.com dan Drugbank.com*. Interaksi obat di klasifikasikan derajat keparahan minor, moderate dan mayor.



Gambar 1. Skema kriteria inklusi dan eksklusi pasien.

HASIL

1. Karakteristik Demografi dan Klinis Pasien

Tabel 1. Data karakteristik pasien GGK

Karakteristik Pasien	n=112	Persentase (100%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	62	55,36
Perempuan	50	44,64
Usia		
≤ 35 tahun	9	8,04
35 - 44 tahun	10	8,93
45 - 54 tahun	19	16,96
55 - 64 tahun	20	17,86
≥ 65 tahun	54	48,21
Lama Hari Rawatan		
≤ 7 hari	68	60,71
8 - 14 hari	31	27,68
15 - 21 hari	12	10,71
≥ 21 hari	1	0,89
Penyakit Penyerta		
Hipertensi	58	51,79
Diabetes Mellitus	15	13,39
Hipertensi + Diabetes Mellitus	39	34,82
Jumlah Obat		
≤ 5 obat	1	0,89
6 - 10 obat	63	56,25
11 - 15 obat	33	29,46
16 - 20 obat	13	11,61
≥ 20 obat	2	1,79

Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 112 pasien GGK stadium akhir yang di rawat inap periode Januari – Desember 2022 di Aulia Hospital. Mayoritas Pasien GGK berjenis kelamin Laki-laki dengan Persentase 55.36% (62 orang) dan 44.64% berjenis kelamin perempuan (50 orang).

Usia pasien GGK paling banyak dengan rentang usia ≥ 65 tahun yaitu sebanyak 54 orang dengan persentase (48.21%), diikuti dengan rentang usia 55-64 tahun sebanyak 20 orang (17.86%), kemudian rentang usia 45-54 tahun sebanyak 19 orang (16.96%), rentang usia 35-44 tahun sebanyak 10 orang (8.93%) dan ≤ 35 tahun sebanyak 9 orang

(8.04%).

Lama Perawatan atau *Length of Stay* (Los) pada pasien GGK stadium akhir bervariasi. 68 orang (60.71%) menjalani rawat inap selama ≤ 7 hari, 31 orang (27.68%) menjalani rawat inap selama 8-14 hari, 12 orang (10.71%) menjalani rawat inap selama 15-21 hari dan ≥ 21 hari sebanyak 1 orang (0.89%). Lama hari rawat inap pasien paling lama adalah 23 hari.

Hipertensi menduduki peringkat tertinggi pada penyakit penyerta Pasien GGK stadium akhir di Aulia hospital dengan jumlah kejadian sebanyak 58 orang (79,46%), Hipertensi & Diabetes melitus sebanyak 39 orang (34.82%) dan Diabetes melitus sebanyak 15 orang (13.39%).

Obat yang diresepkan kepada pasien GGK selama menjalani rawat inap paling sedikit berjumlah 5 jenis obat. Pasien paling

banyak mendapatkan resep obat dengan jumlah 6 – 10 jenis obat sebanyak 63 orang (56.25%), 11 – 15 jenis obat sebanyak 33 orang (29.46%), 16 -20 jenis obat sebanyak 13 orang (31.61%), ≤ 5 jenis obat sebanyak 1 orang (0.89%) dan ≥ 20 jenis obat sebanyak 2 orang (1.79%), seperti yang dipaparkan pada Tabel.1

2. Profil Penggunaan Obat

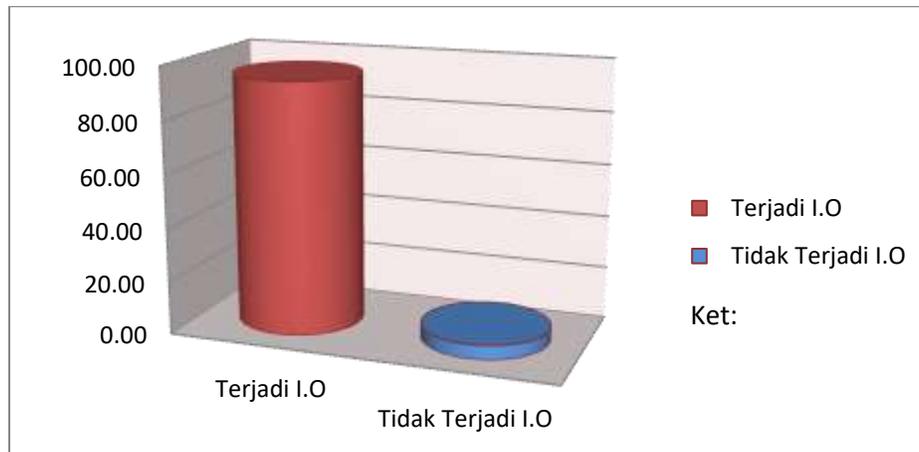
Berdasarkan Profil penggunaan obat pada pasien GGK rawat inap yang menjalani hemodialisis selama tahun 2022 berjumlah 115 jenis obat yang diresepkan kepada pasien. Obat yang paling banyak digunakan adalah furosemide yang diresepkan kepada 88 kali dengan persentase 6.54 %.

Tabel. 2 10 besar obat yang paling banyak diresepkan pada pasien GGK stadium akhir

TERAPI OBAT	Bentuk Sediaan	Frekuensi	Persentase (100%)
Furosemid 40 mg , 20 mg / 2ml inj	Tablet, Injeksi	88	6,54
Asam folat 400 mcg	Tablet	87	6,47
Na. Bicarbonat 500 mg	Tablet	77	5,72
Omeprazole 20 mg, 40 mg	Tablet, Injeksi	69	5,13
Amlodipine 5 mg & 10 mg	Tablet	66	4,91
Ondansentron 4 mg , 8 mg	Tablet, Injeksi	65	4,83
Vit. B. Comp	Tablet, Injeksi	52	3,87
Calos (Calitoz) 500 mg	Tablet	49	3,64
Candesartan 8 mg & 16 mg	Tablet	38	2,83
Dexamethason 4 mg, 8 mg & 125mg/ml inj	Tablet, Injeksi	37	2,75
Heparin	Injeksi	32	2,38
Insulin (Apidra,Novorapid,Ryzodeg,Lantus)	Injeksi	32	2,38
N-Acetylcystein 200 mg	Tablet, Injeksi	29	2,16
Pioglitazone 15 mg & 30 mg	Tablet	26	1,93
Ceftriaxone 1 gr inj	Injeksi	25	1,86

3. Prevalensi Potensi Kejadian Interaksi Obat

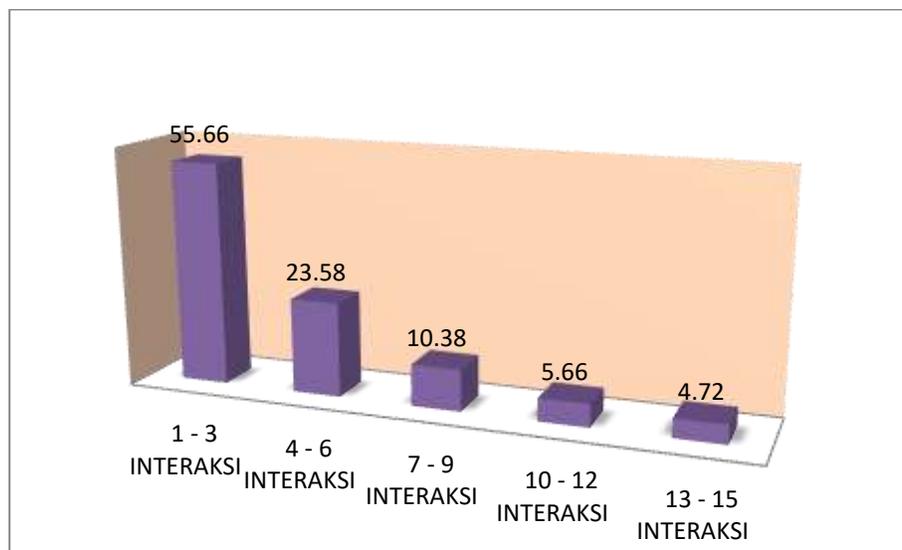
Hasil yang didapatkan dari 112 pasien GGK stadium akhir berdasarkan analisis menggunakan *software Drugs.com & Drugbank.com* mendapatkan sebanyak 106 pasien berpotensi mengalami interaksi obat dengan persentase 95% dan 6 orang pasien tidak berpotensi mengalami interaksi obat dengan persentase 5%. (Gambar.2)



Gambar 2. Potensi Interaksi Obat Pada Setiap Pasien GGK

4. Jumlah Kejadian Interaksi Obat

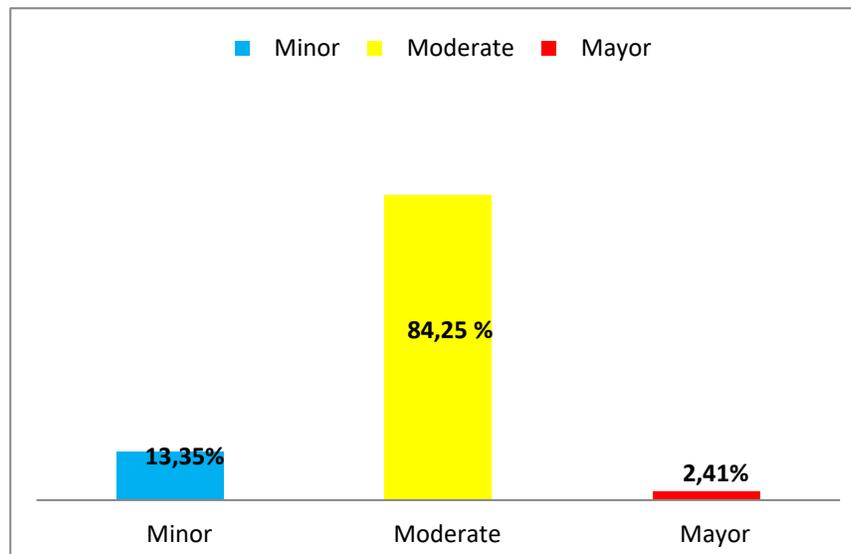
Dari hasil penelitian data 106 sampel yang berpotensi mengalami interaksi obat, didapatkan hasil paling banyak kejadian adalah 1-3 interaksi obat yaitu sebanyak 59 sampel dengan persentase 55,66%, 24 sampel (23,58%) 4-6 interaksi obat, 11 sampel (10,38%) 7-9 interaksi obat, 6 sampel (5,66%) 10-12 interaksi obat dan 5 sampel (4,72%) 13-15 interaksi obat.



Gambar 3. Pengelompokan Interaksi Obat berdasarkan jumlah kejadian

5. Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Dari 112 sampel didapatkan total seluruh kejadian interaksi obat sebanyak 457 kali dengan mayoritas tingkat keparahan sedang/moderate sebanyak 385 kejadian (84.25%), pada tingkat keparahan minor sebanyak 61 kejadian (13.35%) dan pada tingkat keparahan Mayor sebanyak 11 kejadian (2.41%).



Gambar 4. Tingkat keparahan Interaksi Obat Pada Pasien GGK

6. Outcome Terapi

Pada penelitian ini jumlah pasien pulang atau meninggalkan rumah sakit dengan Perbaikan sebanyak 85 pasien (75,89%) dan meninggal sebanyak 27 pasien (24,11%).



Gambar 5. Keterangan pasien pulang dari RS

PEMBAHASAN

GGK merupakan gangguan multifaktorial dan komorbiditas sering terjadi dan muncul sejak tahap awal penyakit. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia, jenis kelamin, ras, diabetes, dan penyebab genetik, sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi hipertensi, proteinuria, dan faktor metabolik (Levey et al., 2009).

Dari 112 sampel yang memenuhi kriteria inklusi mayoritas pasien GGK stadium akhir berjenis kelamin laki-laki, Menurut Institute of Kidney Disease (IKD) Pakistan, dari 231 pasien GGK yang dirawat di bangsal nefrologi sebanyak 184 pasien GGK (79,65%) berjenis kelamin laki-laki (Hassan et al., 2021). pasien gagal ginjal terbanyak adalah laki-laki (55,56%), sedangkan berjenis kelamin perempuan lebih sedikit (44,44%) (Pasangka et al., 2017). Pendapat lain juga mengatakan hasil karakteristik pasien terbanyak adalah laki-laki 63,50%, dan sebanyak 45 pasien (71,42%) berusia ≥ 45 tahun Beberapa penelitian terkait menunjukkan insiden GGK yang lebih tinggi terjadi pada laki-laki. Perempuan (33,3%); laki-laki (66,7%) (Olumuyiwa et al., 2017) Tetapi ada pendapat lain yang mengemukakan bahwa prevalensi GGK cenderung lebih tinggi pada wanita akan tetapi perkembangan kerusakan ginjal dan risiko kematian cenderung lebih tinggi terjadi pada pria yang biasanya dikaitkan dengan gaya hidup yang tidak baik (Goldberg & Krause, 2016)

Kejadian GGK yang banyak terjadi pada laki-laki dapat disebabkan karena beberapa faktor, salah satunya terkait dengan perbedaan pola hidup antara laki-laki dan perempuan, dimana mayoritas laki-laki memiliki kebiasaan merokok dan mengkonsumsi minuman bersuplemen (Rika Veryanti et al., 2018). Kebiasaan merokok penduduk usia ≥ 15 tahun cenderung meningkat pada tahun 2007 hingga 2013, dimana sejumlah 64,9% laki-laki dan 2,1% perempuan merokok (Kemenkes RI, 2013).

Berbagai senyawa kimia yang terkandung di dalam rokok, bertanggung jawab terhadap efek nefrotoksik, salah satunya nikotin yang terkandung di dalam rokok terlibat dalam mekanisme kerusakan ginjal yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah (TD) dan denyut jantung, penurunan akut LFG dan peningkatan ekskresi albumin urin (Setyawan, 2021). Konsumsi minuman suplemen jangka panjang juga dapat berpengaruh terhadap fungsi ginjal. Kandungan kafein dan amfetamin di dalam minuman suplemen terbukti mempengaruhi keadaan fungsi ginjal karena mengakibatkan penyempitan pembuluh darah arteri ke ginjal sehingga aliran darah ke ginjal berkurang (DiPiro, 2009)

Karena saluran kemih wanita lebih pendek daripada saluran kemih pria, maka wanita lebih mungkin mengalami infeksi saluran kemih (ISK), yang meningkatkan risiko gagal ginjal. (National Kidney Foundation, 2017). Kemudian, antara 3 dan 10% wanita hamil mengalami preeklampsia. Ketika terjadi peningkatan volume darah dan curah jantung dalam tubuh wanita hamil, yang dapat menyebabkan perubahan hemodinamik yang signifikan. Wanita hamil menunjukkan penurunan resistensi pembuluh darah sistemik, yang dapat menyebabkan penurunan tekanan arteri rata-rata. Selain itu, wanita hamil memiliki kadar hormon vasodilator yang lebih tinggi, termasuk relaxin dan oksida nitrat. Beban kerja ginjal akan meningkat secara signifikan sebagai akibat dari perubahan fisiologis ini, yang akan meningkatkan aliran plasma ginjal. (Hladunewich, 2017). Wanita juga lebih mungkin memiliki risiko penyakit sistemik lainnya seperti lupus eritematosus sistemik (SLE), artritis reumatoid (RA), dan sklerosis sistemik (SS). Gagal ginjal adalah salah satu masalah yang dapat terjadi akibat penyakit-penyakit ini.

Prevalensi kejadian GGK meningkat seiring bertambahnya usia dan kejadian GGK

tertinggi terjadi pada rentang usia 65 – 74 tahun (Prihatiningtias & Arifianto, 2017), namun terdapat perbedaan pendapat lain dimana proporsi pasien terbanyak berada pada rentang usia 45-64 tahun (59,15%), diikuti pasien dengan rentang usia 35-44 tahun (16,54%) dan lebih dari 65 tahun (14,40%) (Pernefri, 2017).

Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya GJK (DiPiro, 2009), Kerentanan seseorang pada peningkatan GJK berkaitan dengan seiring bertambahnya usia dan dikaitkan dengan penurunan GFR sekitar 8 ml/menit/1,73 m², yang mulai terjadi pada usia 40 tahun. Penurunan laju ekskresi glomerulus yang berkaitan dengan usia dan penurunan fungsi tubulus ginjal merupakan faktor yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi ginjal. (Levey et al., 2003). Secara klinis fungsi ginjal akan semakin berkurang seiring bertambahnya usia. Fungsi ginjal menurun hingga 50% dari normal pada usia 60 tahun yang disebabkan oleh hilangnya massa nefron dan tidak adanya kemampuan untuk beregenerasi. Sehingga, pasien usia lanjut sangat rentan mengalami GJK (Prihatiningtias & Arifianto, 2017).

Lama hari rawatan pasien GJK bervariasi, beberapa penelitian menunjukkan persentase pasien GJK dengan lama perawatan ≤ 7 hari lebih tinggi yaitu sebesar (59,15%) dibandingkan pasien dengan lama rawat inap ≥ 7 hari yaitu sebesar (40,85%) (Sunarni, 2009). Sebagian besar pasien GJK rawat inap di Aulia hospital menerima perawatan selama 1-5 hari dengan keterangan paling banyak pasien dinyatakan pulang dengan kondisi perbaikan dan kontrol rutin hemodialisis.

Frekuensi komorbiditas seperti Hipertensi dan diabetes (tipe I dan II) juga terlihat jelas dan dalam penelitian saat ini pasien ESRD menunjukkan prevalensi penyakit terkait Hipertensi yang tinggi (**Tabel. 1**). GJK sering disertai dengan 2-3 komorbiditas tambahan seperti hipertensi (atau penyakit kardivaskular lainnya) dan

diabetes (DiPiro, 2009). Komorbiditas ini secara kausal terkait dengan terjadinya GJK pada populasi usia lanjut (>65 tahun).

Hipertensi menduduki peringkat tertinggi pada Pasien GJK stadium akhir dalam penelitian ini dengan jumlah kejadian sebanyak 58 kasus (79,46%), Hipertensi merupakan faktor inisiasi atau suatu faktor penyebab terjadinya GJK di seluruh dunia (Pernefri, 2017). Hipertensi menempati posisi pertama etiologi penyebab GJK sebesar 36%. Hipertensi dapat menyebabkan hipertrofi yang mengarah pada pengembangan hipertensi intraglomerular, keadaan ini dapat dimediasi oleh angiotensin II yang menyebabkan peningkatan tekanan darah dalam kapiler glomerulus dan secara langsung meningkatkan fraksi filtrasi sehingga akan merusak ukuran pada permeabilitas barrier glomerulus. Selain itu hipertensi dapat pula terjadi sebagai komplikasi GJK karena kondisi GJK juga memberikan pengaruh terhadap adanya peningkatan tekanan darah yang disebabkan adanya retensi natrium yang akan menyebabkan terjadinya peningkatan volume darah intravaskular dan menyebabkan peningkatan tekanan darah (DiPiro, 2009).

Penyakit penyerta pada GJK seperti hipertensi dan risiko penyakit kardiovaskular sangat banyak ditemukan. Peningkatan tekanan darah secara terus-menerus pada pembuluh arteri dan glomerulus dapat membentuk lesi-lesi sklerotik yang menyebabkan nefrosklerosis. Sedangkan gangguan pada sistem kardiovaskular seperti CAD (Coronary Artery Disease) dapat meningkatkan mortalitas pasien GJK usia lanjut yang menjalani hemodialisis. CAD terjadi karena adanya penumpukan plak di dinding arteri koroner, sehingga menyebabkan bagian dalam arteri menyempit dan menghalangi aliran darah menuju jantung. Risiko CAD meningkat seiring dengan peningkatan stadium penyakit atau penurunan nilai LFG pada penderita GJK (Ginanjari, 2017).



Sangat penting bagi penderita diabetes untuk menjaga tekanan darah di bawah 130/80 karena hipertensi berdampak pada terjadinya GJK-DM tipe-2 dan mungkin merupakan prediktor paling signifikan bagi penderita diabetes melitus. Tekanan darah tinggi juga dapat menyebabkan penyakit ginjal kronis. (Prihatiningtias & Arifianto, 2017). Hipertensi dalam jangka panjang yang tidak terkontrol akan meningkatkan tekanan intraglomerular dan mengganggu filtrasi glomerulus, sehingga mengganggu kemampuan ginjal untuk membuang cairan dari darah, meningkatkan volume cairan dalam darah, dan meningkatkan tekanan darah. (Ferguson et al., 2016). Ada empat mekanisme yang mengontrol tekanan darah: regulasi natrium, aktivitas sistem saraf simpatis, sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA), dan sistem pengaturan otomatis. Aktivitas renin-angiotensin-aldosteron, disfungsi endotel, dan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis adalah faktor penyebab utama gagal ginjal kronis. Jika sistem pengaturan otomatis mengirimkan tekanan sistemik ke glomerulus ginjal dengan cara yang menghasilkan glomerulosklerosis tingkat tinggi, hipertensi dapat menyebabkan gagal ginjal. Berkurangnya pembacaan LFG dan kerusakan ginjal yang memburuk dapat diakibatkan oleh gangguan ekskresi natrium dan peningkatan sensitivitas garam yang disebabkan oleh hipertensi. (Hamrahian & Falkner, 2017). Tekanan darah yang tidak terkontrol berkaitan dengan meningkatkan terjadinya gagal ginjal, risiko yang lebih tinggi dari ESRD (penyakit ginjal stadium akhir), dan peningkatan risiko 2 kali lipat jika tekanan darah sistolik di atas 150 mmHg. (Uehara et al., 2015). Dapat disimpulkan Prevalensi gagal ginjal kronik lebih tinggi pada pasien laki laki, usia lanjut, kulit hitam dan mempunyai riwayat diagnosis dengan hipertensi (Norton et al., 2016).

Jumlah obat yang diberikan kepada pasien GJK pada penelitian ini rata-rata mendapatkan 6-10 jenis obat selama masa perawatan (54.46%), jumlah obat yang

diterima sangat beragam dan hal tersebut dipengaruhi oleh penyakit lain yang diderita oleh pasien. Pemberian obat kepada pasien juga dipengaruhi oleh sejumlah faktor lain, seperti menimbang manfaat dan risikonya, menggunakan obat yang paling terkenal dan telah teruji secara klinis, menyesuaikan dosis dengan kebutuhan unik setiap pasien, dan memilih rute pemberian yang paling aman. (iskandar junaidi, 2012). Meskipun pasien memiliki kesamaan jumlah dan jenis penyakit penyerta dapat menerima terapi yang berbeda, karena dalam sebuah terapi kondisi individu pasien menjadi pertimbangan dalam pemilihan obat.

Jumlah obat yang diminum oleh pasien bervariasi tergantung pada kondisi mereka. Pasien dengan penyakit gagal ginjal menerima obat-obatan tidak hanya untuk memperlambat kerusakan ginjal, tetapi juga perawatan tambahan untuk mengatasi penyakit penyerta dan keluhan pasien lainnya. Pasien dengan gangguan ginjal mengkonsumsi setidaknya tujuh jenis obat yang berbeda, yang digunakan untuk mengobati gangguan yang mendasari (seperti diabetes mellitus dan hipertensi) dan tanda-tanda gangguan fungsi ginjal (seperti anemia dan metabolisme mineral). (kristiana fransiska, 2011).

Dalam penelitian ini furosemide merupakan obat dengan penggunaan paling banyak (6.54%). Obat dari kelas diuretik loop / furosemid diresepkan untuk digunakan dalam mengobati penyakit seperti hipertensi, edema, gagal jantung, beberapa gangguan ginjal dan hati, dan lain-lain. (Norton et al., 2016) . Meskipun pemberian furosemid pada dosis yang tertentu dapat memperburuk kerusakan ginjal, namun jika diberikan pada keadaan yang tepat dan dengan dosis yang tepat, maka akan memberikan keuntungan yang signifikan. Pemberiannya harus benar-benar disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing pasien.

Penggunaan obat vitamin dan mineral paling banyak digunakan adalah asam folat (6.47%). Tergantung pada tingkat keparahan



kondisi anemia pasien, asam folat juga dapat digunakan bersama dengan pemberian Pocket Red Cell, preparat zat besi dan multivitamin. Asam folat berperan dalam pemeliharaan eritropoiesis sel darah merah, yang diindikasikan untuk pengobatan anemia pada pasien GJK. Penurunan suplai oksigen ke jaringan akan mengakibatkan hipertensi dan hipertrofi ventrikel kiri, yang merupakan salah satu penyebab kematian pada pasien GJK, sehingga anemia pada pasien ini harus segera diobati. Berkurangnya hemoglobin, yang bertanggung jawab untuk membawa oksigen ke jaringan, menyebabkan berkurangnya pasokan oksigen ke otak, yang pada gilirannya menyebabkan penurunan kesadaran pasien. Anemia juga dapat menyebabkan penurunan kesadaran. (DiPiro, 2009).

Penggunaan obat gastrointestinal untuk mengobati gejala dispepsia yang disebabkan oleh hemodialisis (HD) pada pasien GJK. Gangguan lambung sering terjadi pada pasien yang menjalani HD secara teratur. Pasien dengan GJK memiliki risiko lebih tinggi mengalami kerusakan mukosa lambung dibandingkan dengan pasien dengan fungsi ginjal normal, karena disfungsi ginjal, hipergastremia, peningkatan kadar amonia, inflamasi dan adanya infeksi *H. pylori*. (kristiana fransiska, 2011). Sekresi asam lambung berlebih yang akan di ekskresi melalui ginjal menjadi masalah yang perlu ditangani. Oleh karena itu, diberikan obat Omeprazole (5.13%) sebagai pompa proton inhibitor.

Anti hipertensi paling banyak diresepkan adalah Amlodipine (4.91 %). secara umum pasien gagal ginjal memiliki potensi besar mengalami hipertensi. Obat ini dapat menurunkan tekanan darah dan memperlambat perjalanan penyakit ginjal pada pasien dengan atau tanpa hipertensi (DiPiro, Joseph T. PharmD, 2020). Sebagai terapi profilaksis, pemberian obat antihipertensi umumnya diberikan juga bersama dengan obat antiangina, seperti Isosorbide dinitrate. Isosorbide dinitrate

(ISDN) bekerja sebagai vasodilator dengan cara melebarkan pembuluh darah, sehingga aliran darah ke otot jantung lebih lancar dan bebannya jantung berkurang (DiPiro, 2009).

Penggunaan 5 obat atau lebih secara bersamaan atau disebut dengan Polifarmasi, (Masnoon et al., 2017) dan dianggap sebagai penyebab dari terjadinya interaksi obat. Interaksi obat merupakan salah satu bagian dari Drug Related Problem (DRP) yang dapat mempengaruhi perkembangan kesehatan pasien. Pasien gagal ginjal secara umum diresepkan banyak obat secara bersamaan sehingga dapat memicu timbulnya masalah penggunaan karena polifarmasi. Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat terhadap peningkatan toksisitas ataupun mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi, khususnya pada obat dengan rentang terapi sempit (Ernst, 2010). Interaksi obat dapat dibagi berdasarkan tingkat keparahan ada kategori *moderate* (sedang), *mayor* (berat) dan *minor* (ringan).

Dari jumlah 112 sampel, didapatkan 95% mengalami potensi interaksi obat dan mengalami sebanyak 457 kejadian. Interaksi obat yang terjadi berdasarkan mekanisme farmakodinamik (56%) dan farmakokinetik (44%). Tingkat keparahan interaksi yang paling banyak adalah moderat (84.25%) dengan kombinasi obat yang paling banyak berinteraksi adalah Furosemide dan Omeprazole yang digunakan secara bersamaan (8.73%), yang dapat menyebabkan efek hipomagnesemia atau penurunan kadar magnesium didalam darah. Penggunaan pompa proton inhibitor dalam waktu yang lama dapat menyebabkan efek samping hipomagnesemia dan risiko ini bias semakin meningkat jika dikombinasikan dengan diuretic yang dapat menyebabkan berkurangnya magnesium ("Drugs.Com," 2012). Bila hipomagnesemia menjadi lebih parah, dapat menyebabkan jantung berdebar, irama jantung tidak teratur, kejang otot, tremor, dan kejang. Sekitar 25% kasus hipomagnesemia terkait PPI yang telah

diidentifikasi oleh FDA tidak membaik dengan suplementasi magnesium saja; sebaliknya, diperlukan penghentian penggunaan PPI. Perlu dilakukan modifikasi dosis atau pemantauan penggunaan obat dengan lebih hati-hati.

Selanjutnya interaksi dengan tingkat keparahan moderat adalah kombinasi Furosemide dengan sukralfat (3.5%). Hasil interaksi dari kombinasi obat – obat ini adalah berkurangnya aksi teraueptogenik dan penyerapan furosemid. Sukralfat dapat berikatan dengan obat lain, sehingga mencegah penyerapannya, dan itulah sebabnya hal ini terjadi. Memberikan jeda pada saat pemberian obat adalah salah satu langkah untuk mencegah terjadinya gejala yang ditimbulkan oleh kombinasi kedua obat ini agar menghindari sukralfat dalam mengganggu penyerapan dan efek teraueptik furosemid. Kemudian interaksi antara Amlodipin dan kalsium karbonat juga banyak terjadi (3.49%) yang menyebabkan interaksi farmakodinamik, garam kalsium dapat menghambat efek penghambat saluran kalsium, sehingga mengakibatkan hipertensi atau efektivitas amlodipine jadi berkurang dalam menurunkan tekanan darah bagi pasien hipertensi, interaksi ini dilaporkan terjadi pada 41.5% pasien GGK yang menjalani hemodialisis (Velenosi & Urquhart, 2014).

Potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan minor paling banyak ditemukan pada interaksi ceftriaxone dengan furosemide (3.72%). Sejumlah antibiotik sefalosporin, terutama pemberian antibiotik sefalosporin dosis besar baik secara intravena maupun oral, berpotensi menjadi nefrotoksik. Furosemid adalah obat dari kelompok loop diuretik dan Ceftriaxone adalah antibiotik beta laktam dari kelompok sefalosporin. Beberapa antibiotik sefalosporin telah diamati memiliki konsentrasi plasma yang lebih tinggi dan klirens kreatinin yang lebih rendah ketika digunakan dengan furosemid. (iskandar junaidi, 2012). Penggunaan kedua obat ini harus hati-hati dan direkomendasikan untuk

monitoring fungsi ginjal dengan menghitung nilai laju filtrasi glomerulus terutama pada dosis tinggi, geriatri, maupun pasien dengan gangguan ginjal. Untuk menghindari kejadian interaksi obat, disarankan untuk memberi jeda pemberian furosemide 3 hingga 4 jam sebelum menggunakan obat golongan sefalosporin.

Potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan mayor paling banyak ditemukan pada interaksi amlodipin dengan bisoprolol. Amlodipine dan bisoprolol bekerja sama untuk merelaksasi pembuluh darah dan memperlambat denyut jantung, yang menurunkan tekanan darah. Mekanisme terjadinya dengan menghalangi masuknya ion kalsium ke dalam otot polos arteri darah dan otot jantung.

KESIMPULAN DAN SARAN

Interaksi selama pemberian obat dalam waktu bersamaan mungkin tidak akan segera muncul, tetapi dapat menjadi dasar penurunan atau peningkatan efektivitas terapi, faktor penyebab kegagalan terapi dan potensi terjadinya efek samping.

Penelitian ini menunjukkan bahwa mungkin terdapat interaksi farmakologis pada banyak pasien GGK stadium akhir yang menjalani HD dalam penelitian ini. Untuk mengurangi hasil yang tidak diharapkan, perhatian khusus harus diberikan pada penggunaan obat pada pasien, terutama obat yang berinteraksi dengan obat lain untuk mengurangi atau meningkatkan efektivitas terapi. Karena memantau terapi yang efisien dan menghindari masalah terkait obat (DRP) adalah salah satu komponen kunci dari keberhasilan terapi, apoteker harus mengevaluasi interaksi obat sebagai langkah penting dalam terapi obat yang rasional. Dengan bantuan kolaborasi interprofesional antara dokter, perawat, dan semua tim medis lainnya yang merawat pasien, diharapkan hal ini akan meningkatkan standar pelayanan kesehatan yang diberikan kepada pasien dan menghasilkan hasil terapi yang



terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

- Alshamrani, M., Almalki, A., Qureshi, M., Yusuf, O., & Ismail, S. (2018). Polypharmacy and Medication-Related Problems in Hemodialysis Patients: A Call for Deprescribing. *Pharmacy*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/pharmacy6030076>
- Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., Adebayo, O. M., Afarideh, M., Agarwal, S. K., Agudelo-Botero, M., Ahmadian, E., Al-Aly, Z., Alipour, V., Almasi-Hashiani, A., Al-Raddadi, R. M., Alvis-Guzman, N., Amini, S., Andrei, T., Andrei, C. L., ... Murray, C. J. L. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 395(10225), 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Breyer, M. D., & Susztak, K. (2016). The next generation of therapeutics for chronic kidney disease. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 15, Issue 8, pp. 568–588). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.67>
- Carney, E. F. (2020). The impact of chronic kidney disease on global health. In *Nature Reviews Nephrology*. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0268-7>
- DiPiro, Joseph T. PharmD, F. (2020). Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach edisi 11. In *Dipiro* (Vol. 11).
- DiPiro. (2009). Pharmacoterapy A Pathophysiologic Approach 7 ed. In *New York: Mc Graw Hill Education*. (Vol. 53, Issue 9).
- Drugs.com. (2012). *Choice Reviews Online*, 49(10). <https://doi.org/10.5860/choice.49-5697>
- Ernst, E. (2010). Stockley's Drug Interactions Ninth Edition. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 6(1).
- Fasipe, O., Akhideno, P., Ibiyemi-Fasipe, O., & Idowu, A. (2018). The burden of polypharmacy and pattern of comorbidities among chronic kidney disease patients in clinical practice. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 6(1). https://doi.org/10.4103/amhs.amhs_11_18
- Fattinger, K., Roos, M., Vergères, P., Hostenstein, C., Kind, B., Masche, U., Stocker, D. N., Braunschweig, S., Kullak-Ublick, G. A., Galeazzi, R. L., Follath, F., Gasser, T., & Meier, P. J. (2000). Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 49(2). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00132.x>
- Ferguson, T. W., Komenda, P., & Tangri, N. (2016). Change in estimated glomerular filtration rate and outcomes in chronic kidney disease. In *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* (Vol. 25, Issue 3). <https://doi.org/10.1097/MNH.00000000000000210>
- Ginanjari, E. (2017). Fungsi Ginjal dan Kematian Akibat Sindrom Koroner Akut. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 3(4). <https://doi.org/10.7454/jpdi.v3i4.49>
- Goldberg, I., & Krause, I. (2016). The Role of Gender in Chronic Kidney Disease. *European Medical Journal*. <https://doi.org/10.33590/emj/10312319>
- Hamrahian, S. M., & Falkner, B. (2017). Hypertension in chronic kidney disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 956. https://doi.org/10.1007/5584_2016_84
- Hassan, Z., Ali, I., Ullah, A. R., Ahmed, R., Zar,



- A., Ullah, I., Rehman, S., Khan, A. U., Ullah, R., & Hanif, M. (2021). Assessment of Medication Dosage Adjustment in Hospitalized Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.13449>
- Hidayat, R., Azmi, S., & Pertiwi, D. (2016). Hubungan Kejadian Anemia dengan Penyakit Ginjal Kronik pada Pasien yang Dirawat di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP dr M Djamil Padang Tahun 2010. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(3). <https://doi.org/10.25077/jka.v5i3.574>
- Hladunewich, M. A. (2017). Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Seminars in Nephrology*, 37(4). <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.005>
- iskandar junaidi. (2012). *pedoman praktis obat indonesia*.
- Kemendes RI. (2013). Laporan Nasional Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*, 127(3309).
- kristiana fransiska. (2011). *waspadalah 24 penyebab ginjal rusak*.
- Lavan, A. H., & Gallagher, P. (2016). Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. In *Therapeutic Advances in Drug Safety* (Vol. 7, Issue 1). <https://doi.org/10.1177/2042098615615472>
- Lea-Henry, T. N., Carland, J. E., Stocker, S. L., Sevastos, J., & Roberts, D. M. (2018). Clinical pharmacokinetics in kidney disease: Fundamental principles. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(7). <https://doi.org/10.2215/CJN.00340118>
- Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., Hogg, R. J., Perrone, R. D., Lau, J., Eknoyan, G., & Willis, K. (2003). National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 139, Issue 2). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y., Castro, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Lente, F. Van, Greene, T., & Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. In *BMC Geriatrics* (Vol. 17, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- National Kidney Foundation. (2017). *About Chronic Kidney Disease - The National Kidney Foundation*. National Kidney Foundation.
- Norton, J. M., Moxey-Mims, M. M., Eggers, P. W., Narva, A. S., Star, R. A., Kimmel, P. L., & Rodgers, G. P. (2016). Social determinants of racial disparities in CKD. In *Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 27, Issue 9). <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010027>
- Olumuyiwa, J. F., Akinwumi, A. A., Ademola, O. A., Oluwole, B. A., & Ibiene, E. O. (2017). Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients in south-western Nigeria. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 24(2). https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_64_17
- Pasangka, I. T., Tjitrosantoso, H., & Astuty Lolo, W. (2017). Identifikasi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Rawat Inap di RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado. *Pharmakon Ilmiah Farmasi*, 6(4).
- Pernefri. (2017). Laporan Indonesian RENal Registry 2017. *10 Th Report of Indonesian Renal Registry*.
- PERNEFRI. (2018). 11th report Of Indonesian renal registry 2018. *Indonesian Renal Registry (IRR)*.



- Prihatiningtias, K. J., & Arifianto. (2017). Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Penyakit Ginjal Kronik. *Jurnal Ners Widya Husada*, 4(2).
- Rama, M., Viswanathan, G., Acharya, L. D., Attur, R. P., Reddy, P. N., & Raghavan, S. (2012). Assessment of drug-drug interactions among renal failure patients of nephrology ward in a south Indian tertiary care hospital. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(1). <https://doi.org/10.4103/0250-474X.102545>
- Rika Veryanti, P., Laksmi Meiliana, M., Sains dan Teknologi Nasional, I., Moh Kahfi, J. I., & Selatan, J.-J. (2018). Evaluasi Kesesuaian Dosis Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik. *SAINSTECH FARMA*, 11(1).
- Santos-Díaz, G., Pérez-Pico, A. M., Suárez-Santisteban, M. Á., García-Bernalt, V., Mayordomo, R., & Dorado, P. (2020). Prevalence of potential drug-drug interaction risk among chronic kidney disease patients in a spanish hospital. *Pharmaceutics*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080713>
- Setyawan, Y. (2021). Merokok dan Gangguan Fungsi Ginjal. *E-CliniC*, 9(2). <https://doi.org/10.35790/ecl.v9i2.33991>
- Shah, B. M., & Hajjar, E. R. (2012). Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 28, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.002>
- Sunarni. (2009). Hubungan Antara Dukungan Keluarga Dengan Kepatuhan Menjalani Hemodialisa Pada Penderita Gagal Ginjal Kronik Di Rsud Dr.Moewardi Surakarta. *Journal of Human Development*, 6(1).
- Uehara, K., Yasuda, T., Shibagaki, Y., & Kimura, K. (2015). Estimated Glomerular Filtration Rate Variability Independently Predicts Renal Prognosis in Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *Nephron*, 130(4). <https://doi.org/10.1159/000438460>
- Velenosi, T. J., & Urquhart, B. L. (2014). Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 10, Issue 8, pp. 1131–1143). Informa Healthcare.