

**Pemakaian Obat Nefrotoksik Sebagai Determinan *Drug-Induced Acute Kidney Injury* (D-AKI)**

**Rangkay Hadiwati**

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia; rangkayridwan@gmail.com (koresponden)

**Retnosari Andrajati**

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

**Nadia Farhanah Syafhan**

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

**Dwi Edi Wahono**

Departemen Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto Jakarta, Indonesia

**ABSTRACT**

*Events related to drug reactions are very difficult to recognize, because they often look like other diseases and many symptoms of drug reactions appear, especially for short drug exposures. Acute Kidney Injury is a condition that affects the structure and function of the kidneys, which is characterized by a sudden decrease in kidney function which causes necrosis of the tubules. The aim of this study was to analyze the prevalence of Drug-Induced Acute Kidney Injury and determine the main risk factors as well as drug data that can influence the increase in serum creatinine levels during treatment. This study implemented a cross-sectional design. The sampling location was the Medical Records section of Gatot Soebroto Army Hospital, with a sample size of 56 patients identified using the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria and using trigger tools. Data were analyzed using the Chi-square test. The results of the analysis showed that the prevalence of Drug-Induced Acute Kidney Injury in the RSPAD Gatot Soebroto inpatient room was 8.975%-18.527%. Factors that influence the occurrence of Drug-Induced Acute Kidney Injury in the inpatient room were comorbidities (PR = 8.975; 95% CI = 1.317-61.159; p-value = 0.025) and drug interactions (PR = 18.527; 95% CI = 1.727 -177.909; p-value = 0.011). In general, the most widely used nephrotoxic drugs were a combination of >3 types of nephrotoxic drugs, diuretics, NSAIDs, cephalosporins, ARBs, ACEi and chemotherapy drugs. Based on the research results, it was concluded that the use of nephrotoxic drugs was a determinant of Drug-Induced Acute Kidney Injury in the Gatot Soebroto Army Hospital inpatient room.*

**Keywords:** kidney disease; *Drug-Induced Acute Kidney Injury*; nephrotoxic drugs; trigger tools; creatinine

**ABSTRAK**

Kejadian yang berhubungan dengan reaksi obat sangat sulit dikenali, karena sering tampak seperti penyakit lain dan banyak gejala reaksi obat yang muncul, terutama untuk paparan obat yang singkat. *Acute Kidney Injury* adalah salah satu dari kondisi yang mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal, yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba yang menyebabkan nekrosis pada tubulus. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis prevalensi *Drug-Induced Acute Kidney Injury* dan menentukan faktor risiko utama serta data obat-obatan yang dapat mempengaruhi peningkatan kadar kreatinin serum selama dirawat. Penelitian ini menerapkan desain *cross-sectional*. Tempat pengambilan sampel adalah bagian Rekam Medis RSPAD Gatot Soebroto, dengan ukuran sampel adalah 56 pasien yang diidentifikasi dengan menggunakan kriteria *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) dan menggunakan *trigger tools*. Data dianalisis menggunakan uji *Chi-square*. Hasil analisis menunjukkan bahwa prevalensi *Drug-Induced Acute Kidney Injury* di ruang rawat inap RSPAD Gatot Soebroto adalah 8,975%-18,527%. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya *Drug-Induced Acute Kidney Injury* di ruang rawat inap adalah komorbid (PR = 8,975; 95% CI = 1,317-61,159; p-value = 0,025) dan interaksi obat (PR = 18,527; 95% CI = 1,727-177,909; p-value = 0,011). Secara umum obat nefrotoksik yang paling banyak digunakan adalah kombinasi obat nefrotoksik >3 macam, obat diuretik, NSAID, sefalosporin, ARB, ACEi dan obat kemoterapi. Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa pemakaian obat nefrotoksik merupakan determinan dari *Drug-Induced Acute Kidney Injury* di ruang rawat inap RSPAD Gatot Soebroto.

**Kata kunci:** kidney disease; *Drug-Induced Acute Kidney Injury*; obat nefrotoksik; trigger tool; kreatinin

**PENDAHULUAN**

Pasien dihadapkan oleh berbagai macam obat yang bertujuan untuk diagnostik dan teurapetik, tetapi beberapa obat menyebabkan efek samping yang merugikan terkait dengan toksisitas sistemik atau disebut juga *adverse drug reaction* (ADR).<sup>(1)</sup> Ketika obat baru diresepkan, fungsi ginjal dasar harus dievaluasi sebelum memulai pengobatan nefrotoksik. Pemantauan ketat fungsi ginjal juga penting selama pemberian obat.<sup>(2)</sup> Kejadian yang benar-benar berhubungan dengan reaksi obat sangat sulit dikenali, karena sering tampak seperti penyakit lain dan banyak gejala reaksi obat yang muncul, terutama untuk paparan obat yang singkat. Penilaian kausalitas telah menjadi prosedur rutin yang umum dalam farmakovigilans. Penilaian kausalitas terkait *adverse effect* (AE) memainkan peran penting dalam berbagai aspek farmakovigilans, yang ditujukan untuk semua obat yang.<sup>(3)</sup>

*Acute kidney injury* (AKI) atau *acute renal failure* (ARF) merupakan komplikasi medis yang dapat timbul dari berbagai penyebab, sering dikaitkan dengan angka morbiditas, mortalitas, *length of stay* (LOS) dan peningkatan biaya rawat yang tinggi.<sup>(4)</sup> AKI adalah salah satu dari kondisi yang mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal, episode tiba-tiba gagal ginjal atau kerusakan ginjal yang terjadi dalam beberapa jam atau beberapa hari, yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba yang menyebabkan nekrosis pada tubulus. Berdasarkan definisi pedoman *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012, maka harus ada salah satu dari tiga kriteria yaitu: 1) peningkatan kreatinin serum lebih besar dari 1,5 kali kreatinin normal yang diduga dalam tujuh hari sebelumnya; 2) peningkatan kreatinin serum lebih besar dari atau sama dengan 0.3 mg/dl dalam waktu 48 jam; 3) diuresis atau volume urin kurang dari 0,5 mL/kg/jam selama periode minimum enam jam atau pada keadaan cedera penurunan GFR (glomerular filtration rate) >50 %, serum kreatinin dikali dua.<sup>(5)</sup> Prevalensi AKI dan penyakit ginjal kronis (PGK) meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi. Faktor utama penyebab AKI di antaranya adalah

sepsis, usia lanjut, hypotensi <100 mmHg atau turun  $\geq 40$  mmHg dari batas normal, *chronic kidney disease* (CKD) stage 3-5 (eGFR <60 ml/mnt/1,73 m<sup>2</sup>, penyakit pembuluh darah dengan riwayat *atherosclerotic vascular disease* (AVD), gagal jantung kongestif dengan riwayat gagal jantung akut, diabetes mellitus, nefrotoksitas dan keganasan.<sup>(4)</sup> Kasus AKI di masyarakat dunia saat ini mencapai sekitar 14-60%.<sup>(5)</sup> Di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung.<sup>(6)</sup>

*Drug Induced Acute kidney Injury* (D-AKI) adalah tipe gangguan fungsi ginjal akut yang disebabkan oleh obat. Menurut klasifikasi KDIGO, terdapat 50,2% kasus.<sup>(7)</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa di negara berkembang, D-AKI menyumbang 21-37,4% dari semua kasus AKI.<sup>(8)</sup> Di China ada peningkatan kasus dari 26,5% menjadi 42,9%.<sup>(8)</sup> Di rumah sakit Amerika Serikat, kejadian AKI yang disebabkan obat nefrotoksik mencapai 18%-27%.<sup>(4)</sup> Penelitian yang dilakukan di Bandung melaporkan bahwa kejadian AKI akibat toksisitas obat adalah 11,8%. Etiologi AKI adalah multifaktorial, dan penurunan fungsi ginjal dapat dikategorikan menjadi tiga jenis berdasarkan lokasi kerusakan ginjal: prerenal, intrinsik, dan postrenal. AKI paling sering disebabkan oleh etiologi *prerenal*, terjadi penurunan perfusi ginjal sekunder akibat sepsis, kondisi inflamasi sistemik lainnya, pembedahan, atau trauma. Paparan hipovolemia prerenal yang berkepanjangan dapat menyebabkan nekrosis tubular akut dan cedera sel iskemik, penyebab utama AKI intrinsik di mana ada kerusakan langsung pada ginjal. AKI *postrenal*, di sisi lain, terjadi karena obstruksi saluran kemih. Ginjal sangat rentan terhadap kerusakan oleh obat-obatan. Beberapa faktor yang berkontribusi untuk AKI, termasuk perawatan bedah dan medis yang agresif, peningkatan jumlah komorbiditas kronis, penggunaan obat nefrotoksik, dan CKD. Metode untuk menilai AKI adalah berdasarkan tahap peningkatan serum kreatinin dan *output* urin.<sup>(4)</sup>

Obat yang tersering dikaitkan dengan AKI adalah *aminoglycosides* (gentamisin, tobramisin, amikasin, neomisin, plazomisin, dan streptomisin),<sup>(9,10)</sup> untuk penggunaan sistemik, *angiotensin-converting enzyme* (ACE) *inhibitors*, *angiotensin receptor blockers* (ARBs), diuretik, kelompok neoplastik dan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID). Obat ini digunakan untuk penyakit akut dan kronis, beberapa di antaranya adalah gagal jantung, hipertensi, diabetes mellitus, infeksi dan kanker.<sup>(11)</sup> Dalam praktik, hubungan antara penggunaan obat dengan KTD dapat merupakan hubungan kausal. Metode kausalitas Naranjo bisa menentukan kemungkinan ESO disebabkan oleh obat.<sup>(12)</sup> Salah satu metode yang digunakan dalam pemantauan efek samping obat adalah *Trigger Tool Method* (TTM), yang efektif dalam mengukur dan mengatasi adanya bias dalam pelaporan kejadian obat yang tidak diharapkan. *Trigger tool* dapat menentukan ada atau tidaknya suatu kejadian yang merugikan.<sup>(13,14)</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, diperlukan penelitian yang bertujuan untuk menganalisis prevalensi D-AKI dan menentukan faktor risiko utama serta obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar kreatinin serum.

## METODE

Dalam penelitian ini, rancangan yang diterapkan adalah studi *cross-sectional*. Tempat pengambilan sampel adalah di bagian Rekam Medis RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta. Data pasien rawat inap yang diambil selama periode Januari sampai Desember 2021 dicatat berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Ukuran sampel yang diambil adalah sebanyak 56 pasien. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling*. Izin *ethical approval* diperoleh dari tim kaji etik RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta dengan nomor 24/V/KEPK/2022 dan informasi pasien dikumpulkan atas izin Kepala RSPAD Gatot Soebroto. Kriteria inklusi adalah pasien berusia 18 tahun keatas, sudah dilakukan pemeriksaan fungsi ginjal minimal 1 kali, saat awal masuk perawatan atau saat mulai diberikan obat-obat berpotensi nefrotoksik, pasien yang tidak memiliki riwayat penyakit gangguan fungsi ginjal. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan data tidak lengkap, pasien hamil saat menerima terapi obat nefrotoksik atau pasien yang menggunakan obat nefrotoksik rutin /obat diminum selama di rumah.

Berbasis sumber data rekam medis dilakukan identifikasi dengan menggunakan kriteria KDIGO dan menggunakan *trigger tools*. Selanjutnya data yang telah terkumpul dianalisis dengan metode statistika deskriptif, lalu dilanjutkan dengan uji *Chi-square* dalam rangka memastikan faktor-faktor risiko atau determinan.

## HASIL

Pasien yang menggunakan obat nefrotoksik di ruang rawat inap adalah 82,1%. Jenis kelamin didominasi oleh laki-laki (51,8%), usia terbanyak adalah  $\geq 45$  tahun (89,3%), banyak pasien dengan komorbid (83,9%), banyak pasien dengan peningkatan kreatinin >0,3 mg/48 jam (55,4%), pasien dengan peningkatan creatinin  $\geq 1,5$  kali terjadi lebih 7 hari sejumlah 23,2%, cukup banyak penggunaan aminoglikosida injeksi >3 hari (46,4%), dan pengguna obat nefrotoksik minimal 7 hari cukup banyak (62,5%), kejadian interaksi obat cukup banyak (58,9%) dan kejadian volume urin <0,5 ml/kg/jam selama 6 jam sebanyak 17,9%.

Tabel 1. Distribusi karakteristik pasien dan variabel penelitian

Variabel	Kategori	Frekuensi	Persentase
Jenis kelamin	Laki-laki	29	51,8
	Perempuan	27	48,2
Usia	$\geq 45$ tahun	50	89,3
	<45 tahun	6	10,7
Komorbid	Ya	47	83,9
	Tidak	9	16,1
Peningkatan kreatinin > 0,3 mg dalam waktu 48 jam	Ya	31	55,4
	Tidak	25	44,6
Peningkatan kreatinin $\geq 1.5$ kali terjadi lebih 7 hari	Ya	13	23,2
	Tidak	43	76,8
Penggunaan aminoglikosida injeksi lebih 3 hari	Ya	26	46,4
	Tidak	30	53,6
Lama penggunaan obat nfrotoksik	$\geq 7$ hari	35	62,5
	<7 hari	21	37,5
Interaksi obat	Ya	33	58,9
	Tidak	23	41,1
Volume urin < 0,5 ml/kg/jam selama 6 jam	Ya	10	17,9
	Tidak	46	82,1

Tabel 2. Daftar pemakaian obat nefrotoksik yang digunakan pada pasien rawat inap

Jenis obat nefrotoksik	Frekuensi	Persentase
Diuretik	34	60,71
Furosemid	31	91,17
Hydrochlorothiazid	3	8,82
Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)	21	37,5
Candesartan	11	52,38
Irbesartan	4	19,04
Valsartan	6	28,57
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEi)	14	25,00
Captopril	3	21,42
Ramipril	11	78,57
Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (NSAID)	19	48,71
Ketorolac	19	48,71
Aminoglikosida	32	57,14
Amikacin	24	42,85
Gentamycin	6	25
Streptomycin	2	3,57
Sefalosporin	24	42,85
Cefotaxim	2	8,33
Ceftriaxon	19	79,16
Ceftazidim	3	12,5
Obat Kemoterapi	11	19,64
Metotrexat	2	18,18
Docetaxel	1	9,09
Cisplatin	3	27,27
5-Fluorouracil (5 Fu)	4	36,36
Epirubicin	1	9,09
Penggunaan obat nefrotoksik > 3	48	85,71

Tabel 3. Analisis faktor yang memengaruhi terjadinya D-DAKI pada pasien rawat inap RSPAD Gatot Soebroto

		Obat nefrotoksik			PR		
		Terpapar	%	Tidak terpapar	%	(95% CI)	Nilai p
Jenis kelamin	Laki-laki	23	79,30	6	20,70	1,397	0,73
	Perempuan	23	85,20	4	14,80	(0,442-4,417)	
Usia	≥45 tahun	40	80,00	10	20,00	0,800	0,578
	<45 tahun	6	100,00	0	100,00	(0,696-0,919)	
Kororbid	Ada	42	89,40	5	10,60	10,50	0,006
	Tidak	4	44,40	5	55,60	(2,10-52,46)	
Peningkatan creatinin	Tidak normal	28	90,30	3	9,70	3,690	0,092
>0,3 mg dalam waktu 48 jam	Normal	18	72,00	7	28,00	(0,95-15,88)	
Peningkatan creatinin	Tidak normal	9	69,20	4	30,80	2,205	0,218
≥1,5 kali terjadi lebih 7 hari	Normal	37	86,00	6	14,00	(0,732-6,642)	
Penggunaan aminoglikosida	Ya	26	100,00	0	0,00	1,500	0,001
Injeksi lebih 3 hari	Tidak	20	66,70	10	33,30	(1,165-1,932)	
Lama penggunaan obat nefrotoksik	≥7 hari	29	82,90	6	17,10	1,137	1,000
	<7 hari	17	81,10	4	19,00	(0,281-4,61)	
Interaksi obat	Ya	32	97,00	1	3,00	20,571	0,001
	Tidak	14	60,90	9	39,10	(2,37-178,25)	
Volume urin	Normal	10	100,00	0	0,00	1,278	0,18
<0,5 ml/kg/jam selama 6 jam	Tidak normal	36	78,30	10	21,70	(1,097-1,488)	

Tabel 4. Interaksi obat pasien rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto

Interaksi Obat	Efek interaksi
NSAIDs + Diuretik	Penggunaan loop diuretik dan NSAID secara bersamaan dapat mengakibatkan penurunan efektivitas diuretik, kemungkinan terjadi neprotoksisitas dan penggunaan bersamaan dapat menurunkan potasium
Diuretik + ACEi	Secara evidence menunjukkan data kejadian pada wanita hamil terjadi kelainan fisik pada janin, gunakan obat alternatif lain. Inhibisi produksi angiotensin II oleh ACEi sehingga menurunkan efek loop diuretik
ACEi + ARB + NSAIDs	Insufisiensi renal, volume deplesi pada intravascular, pemakaian secara bersamaan dapat meningkatkan risiko hipotensi, syncope, hyperkalemia, dan gangguan ginjal akut dan meningkatkan tekanan darah
Aminoglikosida + Diuretik	Pemakaian bersamaan dapat meningkatkan aminoglikosida dalam plasma dan konsentrasi dalam jaringan sehingga menyebabkan ototoksik dan nefrotoksik
Aminoglikosida + NSAID	Akumulasi aminoglycosida oleh NSAID dengan mereduksi GFR sehingga konsentrasi aminoglikosida dalam plasma meningkat
Penicillin + Aminoglikosida	Inaktivasi aminoglikosida oleh penisillin
Vancomycin + piperacillin/tazobactam	Piperacillin/tazobactam: menurunkan vancomycin clearance, meningkatkan konsentrasi vancomycin
Cephalosporin + diuretics	Meningkatkan toksisitas dari diuretik dan berisiko terjadi nefrotoksik
Diuretik + opioid	Opioid menurunkan efek diuretik, sehingga opioid meningkatkan retensi urin

Sementara itu, jenis-jenis obat nefrotoksik dalam berbagai fungsi ditampilkan pada Tabel 2. Sedangkan Tabel 3 menunjukkan bahwa nilai p kurang dari 0,05 terdapat pada faktor komorbid (0,006), penggunaan aminoglikosida (0,001) dan interaksi obat (0,001). Dengan demikian, ketiga tersebut merupakan determinan signifikan dari kejadian D-AKI. Jenis dan mekanisme interaksi obat dianalisis menggunakan *Lexicomp Drug Interaction Analysis* (Tabel 4). Terdapat *biomarker* yang berpotensi terdiagnosis AKI sesuai kriteria RIFLE (*risk of kidney dysfunction, injury to the kidney, failure of kidney function, loss of kidney function, and end-stage kidney disease*), seperti peningkatan kreatinin serum (Scr) 0,3 mg/dl atau penurunan keluaran urin <0,5 ml/kg/jam selama 6 jam atau oliguria (Tabel 5).

Tabel 5. Biomarker AKI

Biomarker AKI		
Nilai Scr, mg/dL	Urine output (ml/24 jam)	Rata-rata peningkatan Nilai serum kreatinin (mg/dl)
n = 56		
0,99	1449	0,43
1,185	1300	0,421
1,46	887	0,451
1,423	700	0,842
1,385	1200	0,465
1,24	2000	0,47
1,423	870	0,32
1,22	950	0,5
1,7	1000	0,4
1,3	1350	0,62
0,695	1400	0,385
0,72	1500	0,103
0,861	1480	0,565
0,768	1100	0,31
1,138	1700	0,22
1,87	780	1,04
1,495	1970	0,952
1,69	1600	0,896
2,101	750	1,21
1,2	1050	0,76
1,002	1500	0,83
1,184	1800	0,74
1,39	1450	0,33
1,046	1700	0,322
2,05	800	0,565
0,993	1500	0,28
0,568	1600	0,143
1,73	1000	0,473
1,48	900	0,496
1,125	1700	0,135
1,8	1200	0,289
1,52	900	0,481
1,22	1100	0,48
0,64	1000	0,326
1,24	800	0,51
1,12	1500	0,66
0,76	1400	0,334
1	1500	0,3
1,293	1300	0,167
0,90	1400	0,401
1,001	1500	0,322
1,081	1400	0,44
0,79	1200	0,3
0,93	1500	0,324
1,42	1500	0,327
1,79	800	0,41
2,01	900	0,68
1,61	1200	0,66
1,25	1000	0,311
0,89	1500	0,265
0,68	1400	0,315
0,62	1500	0,298
1,044	1400	0,361
1,12	1500	0,41
1,05	1300	0,315
1,003	1800	0,215

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengguna obat nefrotoksik lebih banyak laki-laki. Ini tidak memiliki efek signifikan terhadap kejadian D-AKI.<sup>(15)</sup> Proporsi pasien berusia  $\geq 45$  tahun lebih mendominasi. Pada usia  $>45$  tahun lebih banyak penurunan struktur dan fungsi ginjal, perubahan morfologis yang terjadi disebabkan penuaan meliputi peningkatan fibrosis interstisial tubulus, atrofi tubulus, ekspansi mesangial, penebalan glomerulus dan tubulus membran basal, arteriosklerosis, dan obliterasi dari arterioler aferen dan eferen.<sup>(14)</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian komorbid sangat tinggi, dengan kasus komorbid terbanyak adalah diabetes mellitus.

Berdasarkan hasil analisis, determinan kejadian D-AKI adalah komorbid, penggunaan aminoglikosida dan interaksi obat. Berdasarkan klasifikasi penilaian tingkat risiko yang tertera di Lexicomp adalah tidak diketahui adanya interaksi, tidak ada interaksi yang diharapkan, perlu dilakukan monitor terapi, pertimbangan modifikasi terapi dan saran kombinasi. ADRs dapat dianalisis dengan mengamati efek yang terdokumentasi pada pasien akibat interaksi obat yang tercantum dalam literatur. Aktual ADRs adalah efek yang merugikan dialami oleh pasien akibat interaksi obat yang digunakan serta diketahui melalui keluhan, tanda-tanda vital serta uji laboratorium pasien, sedangkan potensial ADRs merupakan efek yang merugikan pasien berdasarkan literatur. Dari hasil analisis interaksi obat yang digunakan pasien rawat inap efek yang ditimbulkan adalah nefrotoksik, dengan hasil uji laboratorium (serum kreatinin).

Terdapat *biomarker* yang berpotensi terdiagnosis AKI sesuai kriteria RIFLE, seperti informasi peningkatan kreatinin serum (Scr) 0,3 mg/dl atau terdapat oliguria. Keluaran urin dan komponen serum kreatinin merupakan parameter yang terukur untuk mengetahui AKI secara dini.<sup>(4)</sup> Rata-rata peningkatan serum kreatinin yang terjadi

pada pasien rawat inap diatas adalah 0,459 mg/dl dengan keluaran urin 1300 ml/24 jam. Penggunaan bersamaan obat nefrotoksik berpotensi D-AKI melalui kontak apikal dan ambilan transportasi seluler dari sirkulasi basolateral melalui aliran apikal yang dilalui urin. Saat obat berpindah dari lumen tubulus proksimal ke lengkung Henle dan lumen tubulus distal, ada potensi cedera tubulointerstisial yang terjadi karena pengendapan kristal obat dalam lumen tubulus menjadi obstruksi.<sup>(16)</sup> Diuretik dikaitkan dengan kehilangan elektrolit dan cairan, risiko dehidrasi ekstraseluler yang mengarah ke gagal ginjal.<sup>(17)</sup> Efek samping utama aminoglikosida adalah ototoksisitas, nefrotoksisitas, dan blokade neuromuskular. Ototoksisitas dapat berupa vestibular atau koklea dan biasanya bergantung pada dosis, toksisitas tubulus ginjal sehingga menurunkan aliran darah ke ginjal, dan penurunan GFR paling sering menyebabkan nefrotoksisitas. Efek ginjal yang disebabkan penggunaan aminoglikosida umumnya reversibel. Selain itu, ada faktor risiko yang terkait dengan perkembangan nefrotoksisitas yang diinduksi aminoglikosida, termasuk dehidrasi, kehamilan, dan disfungsi hati. Pemakaian obat bersamaan dengan aminoglikosida menyebabkan nefrotoksisitas, seperti NSAID, siklosporin, dan diuretik.<sup>(18,19)</sup>

ACEi dan ARB berpotensi memperburuk gagal ginjal akut dengan memodulasi aliran darah ke intra renal, ARB dan ACEi menurunkan tekanan intraglomerulus melalui penghambatan selektif vasokonstriksi yang diperantarai angiotensin II pada arteriol eferen. Golongan obat kemoterapi dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal *acute tubular necrosis* (ATN), *crystal nephropathy*, *thrombotic microangiopathy*, *proximal tubulopathies* dan gangguan elektrolit *hyponatremia* dari *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* (SIADH) dan *hypomagnesemia*. Rata-rata peningkatan serum kreatinin yang terjadi pada pasien rawat inap adalah 0,459 mg/dl dengan keluaran urin 1300 ml/24 jam, *biomarker* peningkatan serum kreatinin dan keluaran urin AKI sesuai kriteria RIFLE peningkatan serum kreatinin 0,3 mg/dl dan urin out put <0,5 ml/kg/jam selama 6 jam.<sup>(20,21)</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa bahwa pemakaian obat nefrotoksik merupakan determinan dari D-AKI di ruang rawat inap RSPAD Gatot Soebroto.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kichloo A, Albosta M, Dahiya D, Guidi JC, Aljadah M, Singh J, Shaka H, Wani F, Kumar A, Lekkala M. Systemic adverse effects and toxicities associated with immunotherapy: A review. *World J Clin Oncol*. 2021;12(3):150-163.
2. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, Burry L, Beck A, Butler C, Esmailisariji L, Hamel C, Hersi M, Skidmore B, Moher D, Hutton B. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2018 Oct 11;13(10):e0205426.
3. Goswami S, Pahwa N, Vohra R, Raju BM. Clinical spectrum of hospital acquired acute kidney injury: A prospective study from Central India. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(4):946-55.
4. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(52).
5. Thakare S, Gandhi C, Modi T, Bose S, Deb S, Saxena N. Safety of remdesivir in patients with acute kidney injury or CKD. *Kidney Int Reports*. 2021;6(1):206-10.
6. Drury N, Lewington A. Prevention and management of acute kidney injury in the perioperative patient. *Surg*. 2018;36(12):705-9.
7. Liu C, Yan S, Wang Y, Wang J, Fu X, Song H, et al. Drug-induced hospital-acquired acute kidney injury in China: A multicenter cross-sectional survey. *Kidney Dis*. 2020;1-13.
8. Gaggl M, Pate V, Stürmer T, Kshirsagar A V, Layton JB. The comparative risk of acute kidney injury of vancomycin relative to other common antibiotics. *Sci Rep*. 2020;1-9.
9. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics. *Report*. 2011;41:441-9.
10. Liabeuf CS, Division CP, René A, Amiens L, Picard S, Choukroun G. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case À noncase study of a pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiology*. 2017;1341-9.
11. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis*. 2018 Feb 1;9(1):143-150.
12. Shukla AK, Jhaji R, Misra S, Ahmed SN, Nanda M, Chaudhary D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Family Med Prim Care*. 2021 Sep;10(9):3303-3308.
13. Karpov A, Parcero C, Mok CP, Panditha C, Yu E, Dempster L, Hohl CM. Performance of trigger tools in identifying adverse drug events in emergency department patients: a validation study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(4):1048-57.
14. Eggenschwiler LC, Rutjes AWS, Musy SN, Ausserhofer D, Nielen NM, Schwendimann R, Unbeck M, Simon M. Variation in detected adverse events using trigger tools: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Sep 1;17(9):e0273800.
15. Alpern RJ, Caplan M, Moe OW. *Seldin and Giebisch's the kidney: physiology and pathophysiology*. Elsevier Science & Technology; 2013.
16. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *Br Med J*. 2004;329(7456):15-9.
17. Bell R, Mandalia R. Diuretics and the kidney. *BJA Educ*. 2022 Jun;22(6):216-223.
18. Kwiatkowska E, Domański L, Dziedzicko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 6;22(11):6109.
19. Dobrek L. A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life (Basel)*. 2023;13(2):325.
20. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care*. 2016;20(1):299.
21. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013 Feb;6(1):8-14.