



Renal Adverse Drug Reactions

Andrey's Lecture Notes

Pendahuluan

- Ginjal sangat rentan terhadap efek samping reaksi obat. Karena mengeluarkan banyak metabolit shg konsentrasi obat mnjd tinggi (Riedmaier et al., 2012).
- beberapa obat dengan potensi nefrotoksik terakumulasi dalam sel ginjal sebagai hasil penanganan ginjal oleh transporter anion organik (Hagos dan Wolff, 2010).
- Kelimpahan yang konstan Suplai oksigen ke jaringan ginjal diperlukan untuk menunjang ion aktif dan transpor zat terlarut, membuatnya secara khusus rentan terhadap perubahan aliran darah dan kekurangan oksigen.
- Lingkaran Henle adalah tempat utama reabsorpsi NaCl dan juga menyuplai darah melalui vasa recta. Obat apapun itu mengganggu aliran darah ginjal di situs ini -- menginduksi nekrosis tubular akut, yang dapat menyebabkan cedera ginjal akut (AKI)

—DEFINITIONS AND DIAGNOSIS

- Penurunan fungsi ginjal akibat obat adalah efek samping utama dalam praktik klinis.
- AKI (*Acute Kidney Injury*) didefinisikan sebagai onset akut dari kerusakan fungsi ginjal yang parah yang membutuhkan terapi pengganti ginjal di banyak kasus.
- Tingkat keparahan AKI dapat ditentukan dengan kriteria RIFLE (Englberger et al., 2011).
- Di konteks studi klinis, nefrotoksitas didefinisikan sebagai tingkat standar dari penurunan fungsi ginjal.
- ginjal kronis (CKD)--kerusakan fungsi ginjal berlanjut lebih progresif.
- Manifestasi klinis gagal ginjal akibat obat yang terutama sering disebut gagal ginjal akut-kronis.

Peran fisiologis ginjal dan manifestasi klinis-kerusakan ginjal

Physiological function	Pathophysiology
Excretion of endogenous substances and xenobiotics	Renal failure
Maintenance of electrolyte balance	Electrolyte disturbances
Maintenance of fluid balance	Dehydration, edema
Regulation of blood pressure	Hypertension, orthostatic hypotension
Regulation of acid–base status	Alkalosis, acidosis
Stimulation of erythropoiesis by erythropoietin	Anemia

karena pemborosan garam ginjal, **poliuria** dan **hipotensi ortostatik** merupakan manifestasi pertama dari reaksi merugikan dari *tubulotoxin cisplatin* (Hutchison et al., 1988).

- cedera akut yang diinduksi obat ditumpangkan pada jaringan ginjal yang rusak kronis.
- Tidak adanya efek pada fungsi filtrasi tidak menghalangi efek samping ginjal.

Epidemiologi

- Antibiotik (***aminoglikosida, amfoterisin B, piperasilin***), (NSAID), siklosporin, dan (ACEI) → ADR pada ginjal teratas (Nash et al., 2002).
- Paling sering di unit perawatan intensif (ICU) → GG krn obat (Perazella, 2012).
- **Faktor pencetus** → hipovolemia, hipovolemia sejati, atau mengurangi volume sirkulasi yang efektif, sepsis, geriatri, dan pemberian obat lain secara bersamaan --**nefrotoksin**, ditemukan pada pasien ICU.
- ACEI + diuretik di populasi lansia (Smets et al., 2008).
- **Nefrotoksisitas terkait NSAID** → neonatus dirawat karena *patent ductus arteriosus* (Musu et al., 2011).
- **ginjal nekrosis papiler** yang disebabkan oleh **penyalahgunaan kronis analgesik** menyebabkan GGK → mengandung **fenacetin** (Dubach et al., 1983)

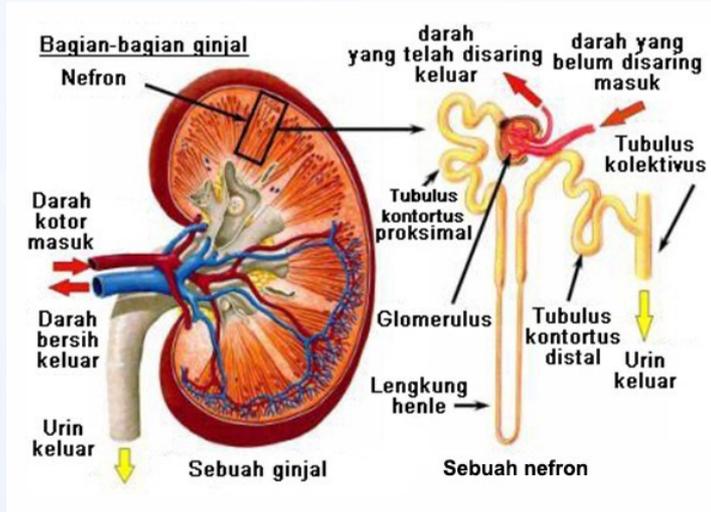
Lanjutan...

Penghambat kalsineurin siklosporin dan takrolimus adalah agen immunosupresan yang digunakan setelahnya transplantasi organ dan dalam pengobatan psoriasis dan penyakit autoimun--Kerugian utama nefrotoksitas→stadium akhir.
waktu singkat dari siklosporin dapat menyebabkan kerusakan struktural pada pasien psoriasis (Vercauteren et al., 1998).

→**substrat CYP3A4**--penghambat kalsineurin sering terlibat dalam interaksi obat

MECHANISMS OF RENAL ADVERSE DRUG REACTIONS

Drugs may adversely affect renal



1. Obat dapat mempengaruhi fungsi ginjal dengan menginduksi cedera struktural pada komponen nefron/ karena mengganggu filtrasi dan transportasi proses atau jalur regulasi.
2. Obat yang mengganggu aliran darah glomerulus → gangguan ginjal fungsional.

Classification of various drugs on pathophysiologic categories of acute renal failure

Functional impairment

NSAIDs, ACE inhibitors, cyclosporine, cephalothin, angiotensin receptor blockers, diuretics, interleukins, cocaine, mitomycin C, tacrolimus, estrogen, quinine

Glomerular injury

NSAIDs, D-penicillamine, captopril, gold salts

Acute tubular necrosis

Antibiotics: aminoglycosides, cephaloridine, cephalothin, amphotericin B, rifampicin, vancomycin, foscarnet, pentamidine
NSAIDs, glafenin, contrast media, acetaminophen, cyclosporine, cisplatin, IV immune globulin, dextran, maltose, sucrose, mannitol, heavy metals

Acute interstitial nephritis

Antibiotics: ciprofloxacin, methicillin, penicillin G, ampicillin, cephalothin, oxacillin, rifampicin.
NSAIDs, glafenin, ASA, fenoprofen, naproxen, phenylbutazone, piroxicam, tolemetin, zomepirac, contrast media, sulfonamides, thiazides, phenytoin, furosemide, allopurinol, cimetidine, omeprazole, phenindione

Tubular obstruction

Sulfonamides, methotrexate, methoxyflurane, glafenin, triamterene, ticrynafen, acyclovir, ethylene glycol, protease inhibitors, suprofen (?)

Hypersensitivity angiitis

Penicillin G, ampicillin, sulfonamides

Thrombotic microangiopathy

Mitomycin C, cyclosporine, oral contraceptives

Adapted from Porter *et al.* (2003). With permission of Springer.



Lanjutan...

Siklosporin dan **epinefrin** menyebabkan preglomerular vasokonstriksi arteriol, mengakibatkan penurunan dalam tekanan intraglomerular dan tekanan filtrasi. ---Dalam kondisi klinis di mana vasokonstriksi sistemik menonjol, seperti dehidrasi atau gagal jantung, aliran darah glomerulus sangat tergantung dari vasodilatasi preglomerular arteriol dimediasi oleh kompensasi Produksi PGE2 dan PGI2 (Whelton, 1999).

pasien yang sama--pemeliharaan yang memadai dr tekanan filtrasi glomerulus juga tergantung pada vasokonstriksi postglomerular dimediasi oleh angiotensin II. Gangguan regulasi ini mll mekanisme dengan pemberian **NSAID** atau **obat yang mengganggu angiotensin II**---menghasilkan kerusakan yang penting secara klinis dan bahkan parah dalam fungsi ginjal.

NSAID dan ACEI →risiko gangguan ginjal fungsional--kombinasi harus dihindari, terutama pada lansia dan pada mereka yang memakai diuretik.

Lanjutan...

Penerbitan Studi Evaluasi Randomized Aldactone (RALES; Pitt et al., 1999) :

- penggunaan gabungan dari **anti-aldosteron (spironolakton) dan ACEI pada pasien gagal jantung**.
- Dalam pengaturan acak uji klinis, kejadian hiperkalemia berat minimal, pasien dengan gagal ginjal atau sudah ada sebelumnya → dikeluarkan dari percobaan.
- di tahun-tahun berikutnya, laporan kasus hiperkalemia yang mengancam jiwa pada pasien yang dirawat dengan **spironolakton** muncul dalam literatur (Schepkens et al., 2001)--menjadi bukti hiperkalemia bersifat episodik pada pasien ini dan ditautkan ke *acute kidney injuri* (AKI).
- Penyebab utama AKI → dehidrasi dan memburuknya kegagalan jantung. Dalam analisis deret waktu berbasis populasi dilakukan di Kanada, peningkatan ditemukan morbiditas dan mortalitas terkait hiperkalemia pada pasien lanjut usia setelah peningkatan mendadak dalam resep (Juurlink et al., 2004).

Lanjutan..

- Nefropati imun akibat **NSAID** → glomerulopati dan nefritis tubulointerstisial.
- Tinjauan nefropati yang diinduksi **NSAID** melaporkan kejadian 39,2% dari perubahan minimal glomerulopati, 19,6% nefritis tubulointerstisial, 13,4% dari sklerosis glomerulus fokal, dan 8,2% jenis nefropati lainnya (Ravnskov, 1999).
- **Garam emas** digunakan pada rheumatoid arthritis menginduksi glomerulopati membranosa.
- Penyakit tidak terkait dengan dosis atau durasi pengobatan, tetapi kerentanan secara genetik, pasien **HLA DR3-positif sedang** --lebih rentan untuk mengembangkan reaksi yang merugikan ini.
- Diinduksi obat--- nefritis interstitial mewakili minoritas kasus AKI. Secara klinis, penyakit ini ditandai oleh nyeri lumbal bilateral, demam, dan ruam kulit.
- Banyak pasien menunjukkan hipereosinofilia, hipereosinofilia, dan peningkatan imunoglobulin E tingkat serum. Pada biopsi ginjal, karakteristiknya lesi adalah infiltrat sel mononuklear interstitial dan cedera sel tubular.
- Paling sering fungsi ginjal sembuh setelah penghentian obat dengan atau tanpa terapi steroid bersamaan. *Obat-obatan yang paling sering bertanggung jawab atas tubulointerstisial nefritis adalah → terutama **β-laktam, dan NSAID**.*

Lanjutan..

Kerentanan khusus cedera nefrotoksik dari sel tubular memiliki beberapa alasan :

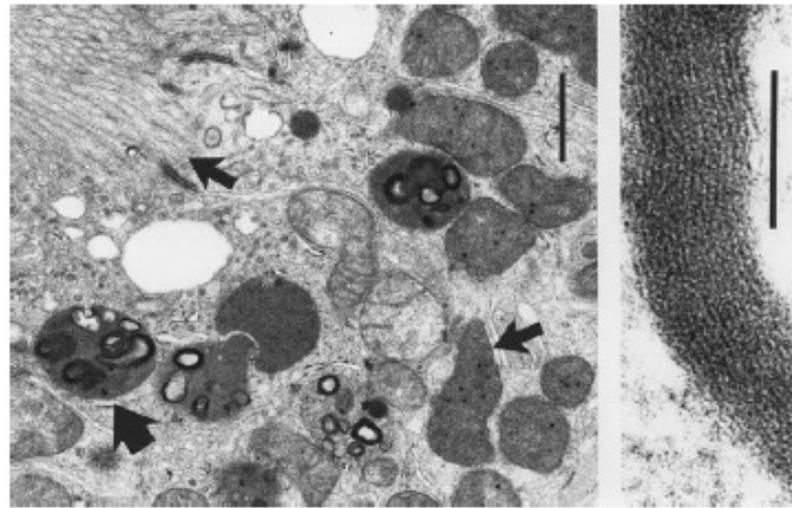
- Berbentuk tabung transportasi zat terlarut dan proses metabolisme ginjal lainnya memanfaatkan jumlah oksigen yang cukup dan rentan terhadap aksi inhibitor metabolik.
- segmen S3 dari tubulus proksimal memiliki konsumsi laju oksigen tertinggi per gram seluruh jaringan tubuh.
- epitel tubulus ginjal adalah tempat memisahkan di mana obat yang terikat protein, melintasi epitel ginjal, dan terakumulasi di sel tubular proksimal atau mencapai lumen tubular.
- Banyaknya enzim tubular terlibat dalam transportasi tubular dapat diblokir, dari konsentrasi urin ke plasma dg rasio yang tinggi, >1000 dalam beberapa kasus.

Aminoglikosida

- Tubulotoksik khas obat yang dipelajari secara ekstensif --antibiotik aminoglikosida (Verpooten et al., 2003; Lopez-Novoa et al., 2011).
- Aminoglikosida adalah obat polar yang disaring secara bebas pd membran glomerulus.
- Mengikuti mengikat ke megalin di perbatasan sikat tubular proksimal, aminoglikosida lalu melintasi melalui sistem endositik ke lisosom, di mana mereka menumpuk dalam jumlah besar.
- Dalam lisosom, aminoglikosida menginduksi intens fosfolipidosis dengan menghambat fosfolipidase A dan C dan sphingomyelinase. Fosfolipidosis ini terjadi dengan cepat, melibatkan semua fosfolipid utama, dan bertanggung jawab atas pembentukan yang disebut "badan myeloid".
- saat ini, tidak diketahui apakah fosfolipidosis terkait dengan nekrosis sel tubular. Selain lisosom, perubahan mitokondria yang diinduksi aminoglikosida juga telah dijelaskan.
- analisis proteomik setelah pemberian **gentamisin** terindikasi adanya gangguan produksi energi dan disfungsi mitokondria yang terjadi secara paralel dengan timbulnya nefrotoksitas (Charlwood dkk. 2000)

Aminoglikosida

Gambar 1. Tampilan ultrastruktural sel tubular proksimal pada pasien yang diobati dengan **aminoglikosida** (4 hari saat dosis terapi). Lisosom (garis besar) mengandung lamelar padat dan struktur konsentris. Perbatasan sikat, mitokondria (garis kecil), dan peroksisom tidak berubah. Dengan perbesaran yang lebih tinggi, struktur di lisosom menunjukkan pola periodik. Batang-batang tersebut mewakili 1 μm (kiri) dan 0,1 μm (kanan). Sumber: De Broe dkk. (1984). Direproduksi dengan izin Alam Grup Penerbitan.



Lanjutan..

- Tingkat keparahan nefrotoksisitas aminoglikosida dapat dipisahkan dari puncak tingkat darah tinggi aminoglikosida.
- menjadi bukti bahwa untuk dosis harian total tertentu, toksisitas terbesar saat dosis harian dibagi menjadi beberapa administrasi kecil. Alasan untuk Paradoks yang jelas ini adalah kortikal ginjal serapan obat jenuh, sehingga mempertahankan tingkat darah rendah memaksimalkan serapan obat seluler tubular (Verpooten et al., 1989).
- Di bagian distal nefron, urin terkonsentrasi dan kemungkinan presipitasi kristal meningkat secara substansial.
- AKI dihasilkan dari obstruksi tubular akibat presipitasi intratubular obat atau metabolitnya. Jenis ginjal ini merupakan efek samping salah satu alasan mengapa protease inhibitor indinavir sekarang sudah tidak digunakan (Cooper dan Tonelli, 2011).
- Beberapa kasus crystalluria dan nefropati juga telah dilaporkan untuk **atazanavir**.
- **Tenofovir** --potensi nefrotoksik, tetapi dianggap **tubulotoxin** (Cooper et al., 2010).

Siklosporin

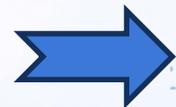
- Siklosporin obat immunosupresif → nefrotoksisitas (Bosmans et al. (2006)).
- Siklosporin sangat mengubah fungsi ginjal dan glomerulus, hemodinamik.
- Pemberian siklosporin menginduksi penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan aliran darah ginjal dengan vasokonstriksi pada tingkat arteriol aferen.
- Katekolamin, endotelin, dan eikosanoid seperti tromboksan--mediator potensial dari efek ini.
- Efek dari Cyclosporine pada fungsi tubular terdiri dari *peningkatan reabsorpsi natrium* di proksimal, mengakibatkan dalam penurunan pengiriman natrium distal, mengganggu dengan kapasitas sekresi kalium distal pipa kecil.
- Efek patofisiologis ini dapat menjelaskan asidosis metabolik hyperkalemic yang diamati di penerima allograft ginjal yang diobati dengan siklosporin. Selain efek samping fungsional ini, siklosporin menginduksi perubahan morfologi pada ginjal.
- siklosporin menginduksi akut yang bergantung pada dosis perubahan tubular yang terdiri dari vakuolisasi isometrik sel tubular, akumulasi eosinofilik tubuh yang mewakili mitokondria raksasa, dan mikrokalsifikasi di tubulus proksimal.
- perubahan patologis dapat dibalik setelah pengurangan dosis atau penarikan siklosporin.
- Berbeda cedera akut--pemberian siklosporin kronis menyebabkan lesi histopatologi ireversibel--termasuk kerusakan arteriol ginjal (yang disebut arteriopatoli terkait siklosporin), tubular atrofi, dan fibrosis interstitial fokal atau bergaris, seperti sklerosis glomerulus (Gambar I).

Lanjutan..

- secara klinis, nefrotoksisitas siklosporin kronis dikaitkan dengan hipertensi, gagal ginjal progresif, dan tingkat proteinuria yang bervariasi.
- Perubahan morfologi yang mencolok--menyerupai hemolitik-uremik sindrom, adalah proses trombotik yang luas di mikrosirkulasi ginjal, dengan beberapa glomerulus kapiler tersumbat oleh trombus yang memanjang dari arteriol aferen (Verpooten et al., 1987).
- Hasil Lab → trombositopenia, hemolitik anemia, dan fungsi ginjal yang memburuk.
- Meskipun siklosporin menyebabkan hipertensi--efek pemborosan garam. Penipisan garam memperburuk nefrotoksisitas siklosporin pada model hewan maupun pada manusia.
- toksisitas lain siklosporin → pemborosan magnesium ginjal, dalam model hewan pengerat --nefrotoksisitas siklosporin, gangguan elektrolit tersebut disebabkan oleh regulasi turun tertentu di nefron distal yang sensitif terhadap **tiazid** sodium/natrium-chloride-channel (NCC) dan magnesium transporter TRPM6 (Ledeganck et al., 2011).

DIAGNOSIS OF ADR

- prinsip umum prosedur diagnostik ginjal berlaku untuk evaluasi reaksi obat ginjal yang merugikan.
- proses glomerulus dan tubular bekerja sama dalam fungsi ekskresi ginjal.
- fungsi ginjal secara rutin diekspresikan sebagai GFR atau kreatinin.
- **Pengukuran klirens kreatinin** membutuhkan pengumpulan urin 24 jam, yang tidak praktis dan rawan kesalahan.
- u/ menghitung pembersihan kreatinin menggunakan **nomogram seperti rumus Cockroft – Gault** (Cockroft dan Gault, 1976; Gault et al., 1992) atau rumus **MDRD** (Levey et al., 1999, 2000);



Perhitungan Klirens Kreatinin/GFR

untuk membandingkan hasil perhitungan pembersihan kreatinin dengan usia- dan populasi dengan kecocokan gender (Elseviers et al., 1987)

Figure 2. Calculation of Creatinine Clearance/GFR

The Cockcroft–Gault formula (Gault *et al.*, 1992):

$$\frac{140 - \text{age (years)} \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{Screat (mg/dL)}} \text{ (ml/min)}$$

Male (18–92 years)

Female (18–92 years) $\times 0.85$

The MDRD formula (Levey *et al.* 1999, 2000):

$$186 \times \text{Screat}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female)} \\ \times 1.210 \text{ (if African-American)} \\ \text{(ml/min/1.73 m}^2\text{)}$$

Ket :
-Screat : Serum kreatinin

Lanjutan..

- Penentuan fungsi ginjal dengan cara pembersihan kreatinin--metode sensitif untuk memantau fungsi ginjal → kurang akurat.
- cara akurat untuk menilai perubahan GFR adalah mengukur jarak bebas suatu senyawa disaring secara bebas oleh glomerulus tetapi tidak keduanya disekresikan atau diserap oleh tubulus.
- **Radiolabeled sodium iodothalamate** dan **asam ethylenediaminetetraacetic** → zat yang tersedia secara komersial untuk tujuan ini.
- *Biomarker urin* yang paling umum digunakan dalam diagnosis ginjal → proteinuria.

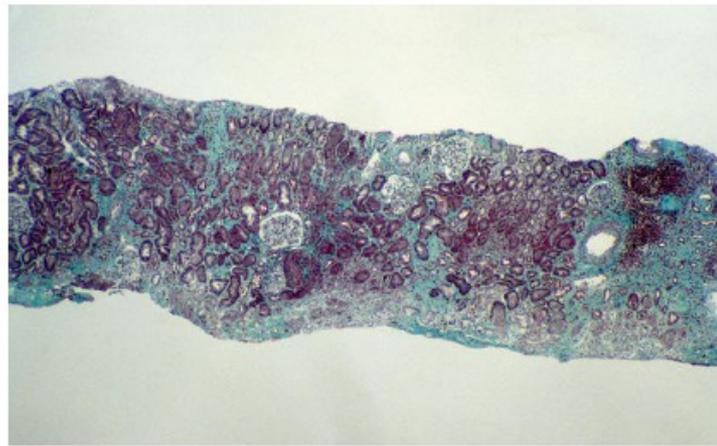
Berat Molekul (BM)

- Dalam kondisi normal, penghalang filtrasi glomerulus membatasi transfer protein dengan berat molekul tinggi dari plasma ke lumen tubulus.
- Berat molekul tinggi protein yang muncul dalam urin menunjuk ke kondisi patologis glomerulus, berubah permselektivitas filter.
- Dalam kondisi normal, jumlah berat molekul protein rendah disaring yang kemudian mengalami endositik reabsorpsi oleh sel tubular proksimal. Ketika kapasitas reabsorpsi dari tubulus proksimal terganggu, protein dengan berat molekul rendah muncul di urin dalam jumlah yang dapat diukur.
- Penentuan kuantitas dan kualitas protein urin memungkinkan untuk perbedaan antara "glomerular" dan Proteinuria "tubular".

Lanjutan...

- **Enzymuria** digunakan oleh ahli toksikologi → mendeteksi kerusakan ginjal dini.
- Secara umum, biopsi ginjal tidak perlu dilakukan diagnosis efek samping ginjal.
- Ketika sebuah glomerulopati dicurigai, hanya biopsi yang memungkinkan satu untuk membedakan antara histopatologi yang berbeda jenis.
- Idealnya, diagnosis interstitial akut nefritis juga dikonfirmasi oleh pemeriksaan histopatologi.

Gambar 2. Biopsi ginjal penerima alograft hepatic, menunjukkan karakteristik lesi untuk nefrotoksisitas siklosporin kronis. Area fibrosis interstisial dan atrofi tubular bergantian dengan area jaringan ginjal yang hampir normal. Sumber: Bosmans (2001).



Lanjutan..

- Uji praklinis toksisitas melibatkan penggunaan model hewan.
- Tujuan pengembangan tes in vitro tidak hanya untuk menggantikan pengujian hewan in vivo, tetapi juga untuk mempelajari mekanisme modulasi sel dengan senyawa racun (Loghman-Adham et al., 2012).
- Ginjal yang paling banyak digunakan sbg garis sel epitel yang berasal dari hewan adalah LLC-PK1 (babi Hampshire) dan OK (Amerika opossum) → menunjukkan karakteristik sugestif asal tubular proksimal, dan garis sel MDCK (cocker spaniel)--menunjukkan karakteristik sugestif asal distal.

PREVENTION OF RENAL ADR

- Nefrotoksisitas krn → toksisitas, tingkat paparan obat (mis., Dosis dan durasi), interaksi obat, dan faktor risiko pasien.
- Obat dengan potensi nefrotoksik tinggi harus di monitoring untuk pengobatan yang mengancam jiwa.
- Penggunaan antibiotik **aminoglikosida**--pengobatan harus dibatasi (sepsis atau demam neutropenik).
- **Siklosporin** adalah bagian dari terapi immunosupresif standar setelahnya transplantasi organ, ttp u/ terapi psoriasis lebih dipertanyakan mengingat insiden tinggi kerusakan ginjal kronis yang tidak dapat diperbaiki (Vercauteren et al., 1998).
- obat yang menumpuk di jaringan ginjal, berkepanjangan atau terapi berulang dikaitkan dengan risiko yang timbul untuk toksisitas.
- Misalnya, nefrotoksisitas aminoglikosida terjadi lebih sering saat terapi diperpanjang selama tiga hari atau lebih (Pateson et al., 1998).
- Inhibisi dari enzim yang memetabolisme obat → menyebabkan peningkatan konsentrasi serum dan potensi toksisitas obat jika obat memiliki indeks terapeutik yang sempit.
- Misalnya, efek samping **statin** terkait dosis utama adalah **miopati**. Jika tidak dikenali, **rabdomyolysis dan AKI** mungkin terjadi. Risiko AKI sangat meningkat signifikan bila statin dikombinasikan dengan obat menghambat sistem CYP3A4, seperti siklosporin, antibiotik makrolida, atau itraconazole (Vlahakos et al., 2002).

Lanjutan..

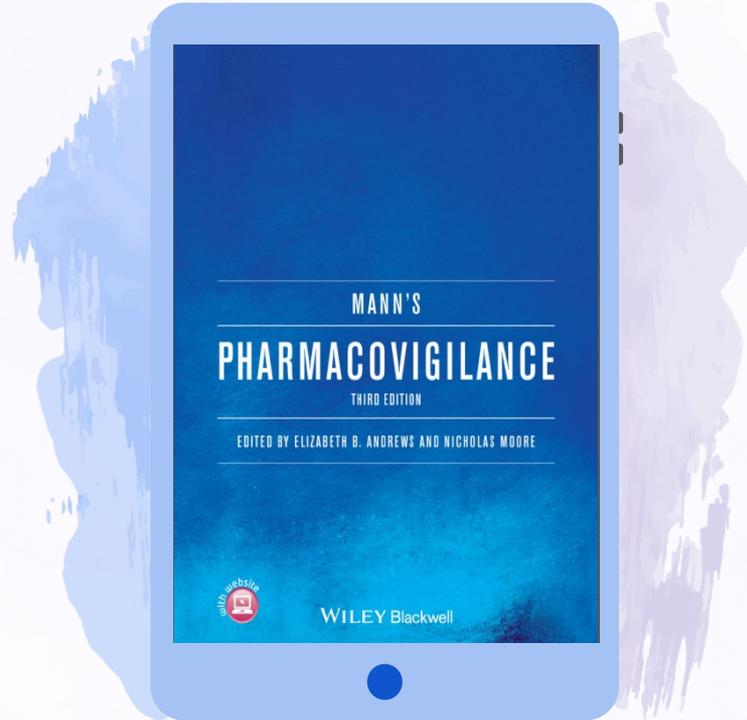
- Usia, bersama dengan penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya dan depleksi volume (yaitu, hipovolemia sejati atau berkurangnya volume sirkulasi efektif) → faktor risiko AKI yang didapat di rumah sakit (Shusterman et al., 1987).
- Faktor risiko terakhir untuk nefrotoksisitas dapat dimodifikasi dengan intervensi sebelumnya paparan obat nefrotoksik.
- Dalam kasus nefropati akibat radiokontras, hidrasi dengan natrium klorida atau natrium bikarbonat (Merten et al., 2004) sebelum paparan kontras dilakukan terbukti melindungi terhadap nefropati.

CONCLUSION

- ❑ Ginjal merupakan target utama reaksi obat karena merugikan.
- ❑ perannya dalam ekskresi obat dan dalam mengontrol cairan tubuh dan elektrolit homeostasis.
- ❑ Pengakuan awal oleh dokter dari reaksi obat ginjal yang merugikan sangat penting → penarikan awal/sejak dini nephrotoxin bisa menyelamatkan hidup.
- ❑ Banyak pasien dengan nefrotoksisitas yang dapat diidentifikasi dr faktor risiko yang dapat dimodifikasi atau semacamnya harus mencegah penggunaan yang berpotensi nefrotoksik.

Mann's Pharmacovigilance third edition

GERT A. VERPOOTEN



Thanks!

Do you have any questions?

andreywahyudi4@gmail.com

+6281215210725

yourcompany.com



CREDITS: This presentation template was created by [Slidesgo](#), including icon by [Flaticon](#), and infographics & images from [Freepik](#)