

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Tanggung jawab seorang farmasis diantaranya adalah memberikan layanan kefarmasian kepada pasien. Dalam memberikan terapi obat kepada pasien, hendaknya seorang farmasis dapat mengidentifikasi masalah-masalah yang berhubungan dengan obat (baik yang belum terjadi maupun yang sudah terjadi). Salah satu masalah yang berhubungan dengan penggunaan obat adalah *Adverse Drug Reactions (ADRs)*.

Menurut Khurshid (2012) tragedi talidomid tahun 1961 telah memacu berbagai negara mengembangkan sistem pemantauan obat guna mencegah dan mendeteksi lebih dini kejadian ADRs yang disebabkan oleh terapi obat. Angka kejadian ADRs diberbagai negara bervariasi. Menurut Harbanu dan Ketut (2008) *Adverse Drug Reactions* diperkirakan terjadi hampir 15% dari pemberian obat dan angka kejadian dapat naik dua kali lipat di rumah sakit. Khumar *et al.*, (2011) menemukan 34 ADRs dari 250 penderita hipertensi yang dilakukan selama 4 bulan di Rumah Sakit Majeedia Universitas Hamdard New Delhi, 18 kejadian ADRs(52,9%) termasuk dalam kategori ringan, 14 kejadian (41,2%) termasuk dalam kategori sedang dan 2 kejadian (5,8%) termasuk dalam kategori berat. Budi (2013) menemukan 6 kasus ADRs yang dilakukan selama 3 bulan di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. Kejadian ADRs yang terjadi termasuk dalam kategori probable (n=3), possible (n=3), dan doubtful (n=3). Manifestasi klinik yang terjadi meliputi reaksi disfungsi ereksi, frekuensi ekskresi urin, dan mual. Masing-masing manifestasi ditemukan sejumlah 2,8%subyek penelitian.

Berdasarkan dari uraian diatas, semakin tingginya angka kejadian ADRs yang dipicu oleh obat antihipertensi maka peneliti tertarik untuk meneliti hal tersebut di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Moewardi tahun 2013 untuk mengetahui tingkat keseriusan dan mengevaluasi ADRs yang ditimbulkan oleh obat hipertensi. Hasil dari penelitian tersebut dapat menjadi pertimbangan bagi tenaga medis untuk lebih teliti dalam memberikan obat sehingga prevalensi timbulnya ADRs dapat dicegah.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Apa saja manifestasi klinik *Adverse Drug Reactions* (ADRs) yang dialami pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Dr.Moewardi Surakarta?
2. Apa saja kategori *Adverse Drug Reactions* (ADRs) yang muncul pada pasien hipertensi di RSUD Dr.Moewardi Surakarta tahun 2013?
3. Jenis obat apa sajakah yang sering menimbulkan *Adverse Drug Reactions* (ADRs) pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Dr.Moewardi Surakarta?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui manifestasi klinik *ADRs* yang dialami pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Dr.Moewardi Surakarta.
2. Mengetahui tipe *ADRs* yang muncul pada pasien hipertensi di RSUD Dr.Moewardi Surakarta tahun 2013.
3. Untuk mengetahui jenis obat hipertensi apa saja yang sering menyebabkan *ADRs* di RSUD Dr.Moewardi.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Hipertensi**

Salah satu parameter hemodinamika yang sederhana dan mudah untuk dilakukan pengukurannya adalah tekanan darah. Menurut persamaan hidrolis tekanan darah arteri berbanding langsung dengan produk aliran darah dan tahanan aliran darah melalui arteriol prakapiler/ tahanan vaskuler perifer (Muttaqin, 2009).

Hipertensi adalah naiknya tekanan darah dan kenaikan tersebut melebihi tekanan darah waktu normal pada seseorang. Tekanan darah mempunyai dua tipe yaitu sistolik dan diastolik. Sistolik adalah keadaan jantung dalam memompa darah dan diastolik adalah keadaan jantung relaksasi. Pengukuran tekanan darah mempunyai satuan yaitu mmHg. Seseorang menderita hipertensi apabila tekanan darahnya lebih dari 140/90mmHg (Murtagh, 2003).

## 2. Klasifikasi

Klasifikasi hipertensi berdasarkan tekanan darah menurut JNC 7 untuk orang dewasa :

**Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah untuk orang dewasa**

Klasifikasi tekanan darah	Sistolik ( mmHg )	Diastolik ( mmHg )
Normal	< 120	dan 80
Pre hipertensi	120 – 139	atau 80 – 89
Stage 1	140 – 159	atau 90 – 99
Stage 2	≥160	atau ≥100

Klasifikasi hipertensi berdasarkan etiologinya dibagi menjadi hipertensi primer dan hipertensi sekunder (Kabo, 2011 ).

## 3. Etiologi

Penyebab hipertensi primer 90% belum diketahui pasti (Muttaqin, 2009) artinya penyebab hipertensi primer merupakan interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan berbagai faktor lingkungan (Kabo, 2011), sedangkan penyebab hipertensi renalis 7% dan 3% disebabkan oleh hipertensi hormonal (Muttaqin, 2009).

Lebih dari 90% hipertensi termasuk dalam hipertensi primer. Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi untuk terjadinya hipertensi ini telah diidentifikasi, namun belum ada yang tegas menyatakan patogenesis hipertensi primer. Menurut penelitian yang telah dilakukan apabila menemukan gambaran bentuk disregulasi tekanan darah yang monogenik dan poligenik, maka mempunyai kecenderungan hipertensi essential atau hipertensi primer. Beberapa karakteristik lainnya bisa dikarenakan karena faktor genetik, adanya mutasi genetik yang merubah kallikrein urine, pelepasan nitric oxide, ekskresi aldosteron, steroid adrenal dan angiotensinogen.

Faktor risiko terjadinya hipertensi antara lain:

- a. Perokok
- b. Dislipidemia
- c. Usia > 60 tahun
- d. Riwayat penderita (yang memiliki riwayat penyakit jantung)
- e. Diabetes Melitus

(Syamsudin, 2011<sup>b</sup>)

Penyebab hipertensi sekunder yang paling dijumpai adalah penyakit ginjal kronis atau renovaskular. Selain itu mengkonsumsi obat-obat tertentu juga dapat menaikkan tekanan darah.

(Depkes, 2006)

#### **4. Patofisiologi**

Mekanisme patofisiologi hipertensi adalah ginjal memproduksi renin ketika aliran darah di ginjal menurun, sehingga akan terbentuk angiotensin I yang akan berubah menjadi angiotensin II. Adanya angiotensin II akan meningkatkan tekanan darah dengan mengakibatkan kontraksi langsung pada arteriol. Akibatnya akan merangsang pelepasan aldosteron dan terjadi retensi air dan natrium. Hal ini akan meningkatkan volume cairan ekstraseluler sehingga volume kuncup dan curah jantung meningkat.

(Muttaqin, 2009)

#### **5. Terapi Farmakologi**

Keberhasilan terapi antihipertensi adalah untuk menurunkan jumlah kesakitan dan kematian akibat komplikasi kardiovaskular dan ginjal. Pemberian obat antihipertensi untuk menurunkan tekanan darah <140/90mmHg dan mencegah komplikasi CVD. Pasien dengan komplikasi ginjal atau diabetes melitus tekanan darah diturunkan menjadi <130/80mmHg (Chobanian *et al.*, 2003).

Pemberian obat antihipertensi dosis awal rendah kemudian ditingkatkan secara bertahap. Obat pada umumnya diminum pagi hari bukan malam hari, hal ini untuk mencegah eksaserbasi penurunan tekanan darah mendadak di pagi hari.

(Gray H, 2000)

Obat-obat yang digunakan hipertensi tanpa komplikasi (Priyanto, 2008):

##### **a. Diuretik**

Diuretik merupakan obat diuresis (dapat meningkatkan jumlah urin) dengan jalan menghambat reabsorpsi air dan natrium serta mineral lain pada tubulus ginjal. Contoh dari obat diuretik: hidroklorotiazid, furosemide, metolazone, dll.

##### **b. ACEI ( *Angiotensin Converting Enzyme* ) Inhibitor**

ACEI merupakan obat hipertensi yang berfungsi mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II serta penurunan jumlah aldosteron. Aldosteron bersifat

retensi terhadap  $\text{Na}^+$  dan air sehingga tekanan darah akan naik. Contoh obat dari ACEI: kaptopril, enalapril, lisinopril, dll.

c. Ca-bloker

Ca-bloker akan menghambat masuknya ion Ca ekstrasel ke intrasel akan menghambat kontraksi otot polos pada otot jantung, tetapi tidak menghambat kontraksi otot rangka sehingga akan terjadi vasodilatasi darah. Contoh obat dari Ca-bloker: verapamil, diltiazem, amlodipine, dll.

d. Simpatolitika

Simpatolitika ada dua jenis yaitu bersifat agonis  $\alpha_2$  dan antagonis  $\alpha_1$ . Antagonis  $\alpha_1$  mekanismenya menghambat kerja norepinefrin (NE) di pembuluh darah. Sedangkan agonis  $\alpha_2$  bekerja pada Sistem Syaraf Pusat (SSP) dan otot pembuluh darah dengan mengurangi pelepasan NE. Contoh dari obat simpatolitika: doxazosin, guanetidin, reserpin, dll.

e. *Angiotensin Reseptor Blocker* (Penghambat Reseptor Angiotensin II)

*Angiotensin Reseptor Blocker* merupakan obat yang berikatan dengan reseptor angiotensin II sehingga angiotensin II tidak dapat bekerja. Contoh dari obat ini adalah valsartan, losartan, dll.

f. Antihipertensi yang bekerja sentral

Antihipertensi yang bekerja sentral meliputi klonidin dan metildopa.

g. Beta ( $\beta$ ) bloker

Beta bloker merupakan obat yang bekerja dengan menduduki reseptor  $\beta$  sehingga signal yang dibawa oleh saraf simpatik yang dibawa NE akan terhambat menyebabkan kekuatan dan kecepatan kontraksi jantung berkurang. Contoh obat dari  $\beta$ -bloker: propanolol, atenolol, acebutolol, dll.

Obat hipertensi dapat digunakan obat tunggal atau dikombinasikan. Kombinasi obat hipertensi yang dapat digunakan meliputi: ACEI dengan CCB, ACEI dengan Diuretik, ARB dengan Diuretik, Beta bloker dengan Diuretik, Diuretik dengan Diuretik, Obat hipertensi yang bekerja sentral dengan Diuretik (Chobanian *et al.*, 2003).

Obat hipertensi yang diberikan pada pasien dengan komplikasi penyakit tertentu mempunyai petunjuk penggunaan obat hipertensi (Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, 2006).

**Tabel 2. Petunjuk pemilihan obat pada pasien dengan komplikasi**

Kondisi Resiko Tinggi dengan <i>Compelling Indication</i>	Obat-obat yang Direkomendasikan					
	Diuretik	$\beta$ bloker	ACE Inhibitor	ARB	CCB	Antagonis Aldosteron
Gagal Jantung	+	+	+	+		+
Pasca Infark Miokard		+	+			+
Resiko Tinggi Penyakit Koroner	+	+	+		+	
Diabetes Melitus	+	+	+	+	+	
Gagal Ginjal Kronik			+	+		
Pencegahan Stroke Berulang	+		+			

Keterangan:

- Penyakit Arteri Perifer → semua kelas antihipertensi, tatalaksana faktor resiko lain, dan pemberian aspirin.
- Lanjut usia, termasuk penderita hipertensi sistolik terisolasi → diuratik (thiazid) sebagai lini pertama, dimulai dengan dosis terendah 12,5 mg/hari. Penggunaan obat antihipertensi lain dengan mempertimbangkan penyakit penyerta.
- Kehamilan → Pilihan terapi adalah golongan metildopa,  $\beta$  bloker, CCB dan vasodilator. ACE inhibitor dan ARB tidak boleh digunakan selama kehamilan.

## 6. Terapi Non Farmakologi

Tujuan terapi non farmakologi adalah untuk menurunkan tekanan darah, mengendalikan faktor – faktor risiko dan penyakit penyerta lainnya (Yogiantoro, 2009). Adapun terapi non farmakologi yang dianjurkan menurut *Joint National Committee on Detention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*:

- a. Menurunkan berat badan pada obesitas
- b. Pembatasan konsumsi garam dapur
- c. Mengurangi alkohol
- d. Menghentikan merokok
- e. Olahraga teratur
- f. Diet rendah lemak jenuh
- g. Pemberian kalium dalam bentuk makanan (sayur dan buah)

(Chobanian *et al.*, 2003 )

## 7. Pengertian *Adverse Drug Reactions*

Berkembangnya pengetahuan dan ditemukannya obat-obat baru untuk pengobatan, pencegahan dan diagnosis menuntut kita untuk mengetahui lebih banyak tentang farmakodinamik dan farmakokinetik dari suatu obat. Setiap memberikan obat kepada pasien efek yang diharapkan adalah efek terapi obat, tapi ada juga reaksi yang tidak diharapkan atau dikenal dengan *Adverse Drug Reactions* (Harbanu & Ketut, 2008). Obat tidak selalu memiliki efikasi yang sesuai, tidak jarang pula beberapa obat dapat menimbulkan reaksi yang merugikan (Syamsudin, 2011).

Menurut *World Health Organization (WHO) Adverse Drug Reactions* adalah setiap efek yang tidak diinginkan dari suatu obat yang timbul pada pemberian obat dengan dosis yang digunakan untuk profilaksis, diagnosis maupun terapi (WHO, 1972). Menurut *Food and Drug Administration*, ADRs adalah efek yang tidak diinginkan yang berhubungan dengan penggunaan obat yang timbul sebagai bagian dari aksi farmakologis dari obat yang kejadiannya mungkin tidak dapat diperkirakan (FDA, 1995).

Menurut Syamsudin, *Adverse Drug Reactions* dibagi menjadi dua kelas besar yaitu tipe A dan tipe B. Reaksi tipe A adalah efek farmakologis yang dapat diprediksi dan tergantung dosis sedangkan reaksi tipe B adalah reaksi hipersensitivitas yang tidak terduga dan tidak bergantung dosis (Syamsudin, 2011<sup>a</sup>).

*World Health Organization (WHO)* membentuk suatu sistem internasional yang digunakan untuk memantau efek samping obat dengan menggunakan informasi yang didapat dari berbagai negara anggota WHO. Kantor pusat WHO bertanggung jawab untuk mengeluarkan kebijakan, sedangkan untuk tanggung jawab operasional dibentuk Uppsala Monitoring Centre yang berada di Swedia (Syamsudin, 2011a).

*International Drug Information System (INTIDS)* dikembangkan sejak tahun 1978 mempunyai standart ADRs diantaranya informasi dari pasien (bisa dilihat dari umur, jenis kelamin, outcome terapi pasien, berasal dari negara mana), ADR, informasi administrasi obat (meliputi nama obat, data administrasi dan indikasinya), dan parameternya.

Untuk memantau efek samping suatu obat, WHO membuat form kartu kuning yang didalamnya mencakup informasi tentang pasien, efek samping yang dialami, obat yang dicurigai dapat menimbulkan efek samping (UMC, 2006).

## **8. Klasifikasi Adverse Drug Reactions**

*Adverse Drug Reactions (ADR)*s dapat dibagi menjadi :

### a. Tipe A (*Augmented*)

Reaksi Adverse Drug Reactions tipe A tergantung dengan dosis, terkait dengan aksi farmakologis obat, reaksi yang umum terjadi, angka morbitas yang tinggi dan angka kematiannya rendah.

- b. Tipe B (*Bizarre*)  
Reaksi tipe B mempunyai sifat tidak tergantung dengan dosis, angka kematian dan angka morbiditas yang tinggi, tidak terkait dengan aksi farmakologis obat.
- c. Tipe C (*Chronic*)  
Tipe C angka kejadian luar biasa, terkait dengan dosis kumulatif, membutuhkan waktu jangka panjang.
- d. Tipe D (*Delayed*)  
Dapat diketahui dengan melihat angka kejadian yang luar biasa, berhubungan dengan dosis dan dapat dilihat dari kontak pasien dengan obat yang lama atau paparan pada saat kritis.
- e. Tipe E (*End of use*)  
Reaksi obat tipe E dapat dikenali mempunyai angka kejadian yang luar biasa, reaksi terjadi segera setelah penarikan obat.
- f. Tipe F (*Failure of therapy*)  
Reaksi obat tipe F mempunyai ciri-ciri angka kejadian umum, mungkin berhubungan dengan dosis dan sering disebabkan oleh interaksi obat.

(Farcas & Bojita, 2009)

Penilaian efek samping obat yang merugikan atau tidak, dapat dilihat dari hubungan sebab akibat antara obat dengan efek terapi yang diinginkan. Untuk itu dalam penilaian *Adverse Drug Reactions* (ADRs) dibagi menjadi 3 fase. Fase 1 ADRs didefinisikan sebagai reaksi obat yang berbahaya, yang tidak diinginkan setelah dosis yang diberikan pada manusia, baik untuk terapi, profilaksis, maupun diagnosis. Penggunaan definisi ini tidak termasuk dalam kegagalan terapi, keracunan yang disengaja maupun yang tidak disengaja, dan penyalahgunaan obat. Fase 2 meliputi pengamatan pada data yang diperoleh dan menganalisisnya menggunakan skala probabilitas ADRs. Fase 3 untuk menentukan apakah ada perbaikan dalam kehandalan dalam fase 2 (Naranjo *et al.*, 1981).



**Tabel 3. Skala probabilitas ADRs**

	Ya	Tidak	Tidak tahu	Skor
1. Apakah ada laporan penelitian sebelumnya tentang reaksi ini?	+1	0	0	
2. Apakah reaksi muncul setelah obat yang dicurigai diberikan?	+2	-1	0	
3. Apakah reaksi ini berkurang saat obat dihentikan atau antagonis obat yang spesifik diberikan?	+1	0	0	
4. Apakah reaksi muncul kembali saat obat digunakan kembali?	+2	-1	0	
5. Apakah ada penyebab alternatif (selain obat) yang dapat menyebabkan reaksi ini?	-1	+2	0	
6. Apakah reaksi muncul kembali saat diberikan placebo?	-1	+1	0	
7. Apakah obat terdeteksi dalam darah (cairan lain) dalam konsentrasi yang diketahui toksik?	+1	0	0	
8. Apakah reaksi lebih berat saat dosis dinaikkan, atau berkurang saat dosis diturunkan?	+1	0	0	
9. Apakah pasien mempunyai reaksi yang mirip pada obat yang sama atau mirip pada pemaparan sebelumnya?	+1	0	0	
10. Apakah reaksi dikonfirmasi dengan bukti yang obyektif?	+1	0	0	
	Total nilai			

Christianie, M *et al.*, (2007) cit Naranjo *et al* (2001)