

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Asma merupakan salah satu penyebab kesakitan dan kematian terbesar di dunia. Telah ditemukan bukti adanya peningkatan prevalensi asma pada anak-anak dalam 20 tahun terakhir. Hal ini menyebabkan perlunya kesadaran berbagai kalangan untuk meningkatkan pencegahan terjadinya asma di seluruh dunia (GINA, 2011). Angka kejadian asma di Asia Tenggara sebesar 3,3%, negara Indonesia dan Vietnam memiliki angka kejadian yang rendah dibandingkan dengan negara lainnya di Asia Tenggara. Kejadian tertinggi ditemukan di negara Thailand, Filipina, dan Singapura (Masoli et al., 2004). Prevalensi asma meningkat sejak 2001 sampai 2010 dari 7,3% menjadi 8,4% dengan estimasi 25,7 juta orang mengalami asma pada 2010. Selama periode 2008 - 2010 prevalensi asma di Amerika Serikat lebih tinggi pada anak-anak dibanding pada usia dewasa. Selama periode 2007 - 2009, tingkat kematian pada pasien asma per 1000 pasien diketahui meningkat (Akinbami et al., 2012). Beberapa penelitian *cross-sectional* dalam 2 - 3 dekade terakhir menunjukkan bahwa insidensi dan prevalensi asma mengalami peningkatan, tetapi masih belum diketahui mengenai dasar mekanisme imunologi, genetik dan lingkungan yang mendasari perkembangan kondisi ini terutama di negara maju (Subbarao et al., 2009).

Asma merupakan penyakit saluran bronkial yang ditandai dengan adanya suara yang timbul ketika menghembuskan napas, mengi, napas yang pendek dan batuk pada anak-anak (Pearce and Strachan, 2011). Asma merupakan penyakit inflamasi saluran pernapasan yang disebabkan oleh aktifnya eosinofil, sel mast, limfosit, dan kerusakan pada mukosa saluran pernapasan. Pengobatan dan manajemen asma menggunakan agen anti-inflamasi merupakan pengobatan dasar untuk asma persisten karena asma merupakan penyakit inflamasi kronis (Nishimuta et al., 2011)

Pengobatan asma pada beberapa pasien masih belum menunjukkan hasil yang optimal sehingga berakibat pada kesakitan dan kematian. Pedoman pengobatan asma telah secara luas tersedia, namun terdapat bukti yang menunjukkan bahwa adanya tujuan pengobatan dengan hasil terapi yang tidak sesuai (Gillissen, 2004). Banyak kasus perawatan di rumah sakit pada lansia adalah akibat dari toksisitas obat akibat adanya interaksi obat yang sebenarnya dapat dihindari (Juurlink et al., 2003). Obat dengan indeks terapi yang sempit sangat rentan terhadap interaksi obat farmakokinetik (Snyder et al., 2012). Penurunan metabolisme teofilin akibat adanya interaksi dengan obat lain seperti fluvoksamin dan beberapa antibiotik kuinolon akan mengakibatkan toksisitas teofilin yang serius (Nelson, 2008).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RS Roemani Muhammadiyah Semarang selama periode Maret 2008 - Maret 2010 ditemukan bahwa terjadi kasus interaksi obat pada pengobatan pasien asma sebanyak 19 kasus dari 75 pasien rawat inap (Rivianti, 2010). Oleh karena hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui adanya interaksi obat pada pasien asma di RSUD Dr. Moewardi tahun 2014.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan, maka dapat ditarik satu permasalahan yaitu “Berapakah potensi angka kejadian interaksi obat pada pasien asma rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2014?”

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi kejadian interaksi obat pada pasien asma rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2014.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Asma**

Asma adalah suatu penyakit inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan peran beberapa sel inflamasi. Sel-sel inflamasi yang terlibat terutama

adalah sel mast, eosinofil, sel limfosit T, makrofag, netrofil dan sel epitel (Departemen Kesehatan RI, 2007). Asma memiliki karakteristik adanya obstruksi saluran napas yang reversibel baik dengan maupun tanpa pengobatan. Adanya inflamasi saluran napas serta hiperesponsif terhadap berbagai rangsangan juga dapat dikatakan sebagai asma (Sundaru, 2001)

Penyakit asma dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi, derajat penyakit serta pola keterbatasan aliran udara. Klasifikasi asma berdasarkan derajat penyakit merupakan klasifikasi yang penting, sebab dapat digunakan dalam rencana pengobatan serta penatalaksanaan terapi dalam jangka waktu yang panjang (Masbimoro, 2009). Menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2004) dalam Pedoman Pengendalian Penyakit Asma Departemen Kesehatan RI (2009) secara klinis klasifikasi asma berdasarkan derajat penyakit diklasifikasikan seperti yang disebutkan dalam tabel 1 berikut:

**Tabel 1. Klasifikasi asma berdasarkan derajat penyakit (Departemen Kesehatan RI, 2009)**

Derajat Asma	Gejala	Gejala Malam	Faal Paru
Intermiten	Bulanan - Gejala < 1x/minggu - Tanpa gejala diluar serangan - Serangan singkat	≤ 2 kali sebulan	APE (Arus Puncak Ekspirasi) ≥ 80% - VEP <sub>1</sub> (Volume Ekspirasi Paksa dalam 1 detik) ≥ 80% nilai prediksi - APE ≥ 80% nilai terbaik - Variabiliti APE < 20%
Persisten ringan	Mingguan - Gejala > 1x/minggu tetapi < 1x/hari - Serangan dapat mengganggu aktivitas dan tidur	> 2 kali sebulan	APE ≥ 80% - VEP <sub>1</sub> ≥ 80% nilai prediksi - APE ≥ 80% nilai terbaik - Variabiliti APE 20 - 30
Persisten sedang	Harian - Gejala setiap hari - Serangan mengganggu aktivitas dan tidur - Membutuhkan bronkodilator setiap hari	> 2 kali sebulan	APE 60 - 80% - VEP <sub>1</sub> 60 - 80% nilai prediksi - APE 60 - 80% nilai terbaik - Variabiliti APE > 30%
Persisten berat	Kontinyu - Gejala terus menerus - Sering kambuh - Aktivitas fisik terbatas	Sering	APE ≤ 60% - VEP <sub>1</sub> ≤ 60% nilai prediksi - APE ≤ 60% nilai terbaik - Variabiliti APE > 30%

Pemicu serangan asma disebabkan oleh beberapa faktor, seperti virus, alergen, dan iritan. Faktor pemicu tersebut dapat menginduksi inflamasi akut sehingga menimbulkan serangan asma. Jalur imunologi dan saraf otonom

merupakan dua jalur yang dapat menyebabkan timbulnya asma. Jalur imunologi berhubungan dengan IgE yang merupakan reaksi hipersensitivitas tipe I. Reaksi hipersensitivitas tipe I ini sering pula disebut dengan reaksi alergi. Pada kasus ini, penderita memproduksi IgE dalam jumlah yang banyak apabila terpapar alergen yang kemudian IgE akan berikatan dengan sel mast sehingga sel mast akan terdegranulasi dan melepaskan mediator, salah satu mediator tersebut adalah histamin. Sedangkan jalur saraf otonom terjadi akibat adanya alergen yang masuk dalam saluran napas akan mengaktifkan sel mast intralumen, makrofag alveolar, nervus vagus dan epitel saluran napas (Rengganis, 2008).

Faktor resiko terjadinya asma dibagi menjadi 2, yaitu faktor *host* dan faktor lingkungan. Faktor *host* yaitu faktor predisposisi genetik, alergi, hipereaktifitas bronkus, jenis kelamin dan ras. Faktor lingkungan dibagi menjadi 2, yaitu kecenderungan predisposisi asma yang berkembang menjadi asma serta eksaserbasi yang menyebabkan gejala asma menetap (Departemen Kesehatan RI, 2007).

Pencegahan asma dapat dilakukan untuk mengurangi serangan maupun mencegah timbulnya penyakit asma. Hal-hal yang dapat dilakukan menurut WHO (2002) adalah:

a. Pencegahan primer

- 1) Menghindari merokok dan paparan rokok
- 2) Mencegah keadaan rumah yang lembab dan mengurangi polusi udara
- 3) Menyusui secara eksklusif sampai 6 bulan
- 4) Menghilangkan agen penyebab iritasi.

b. Pencegahan sekunder

- 1) Mengobati eksim atopik/dermatitis atopik topikal dengan terapi farmakologi sistemik untuk mencegah alergi pernafasan
- 2) Mengobati penyakit saluran napas atas seperti rinitis alergi untuk mengurangi resiko perkembangan asma
- 3) Menghindari paparan tungau, debu, hewan peliharaan atau paparan tertentu untuk mencegah timbulnya alergi.

c. Pencegahan tersier

- 1) Menghindari protein susu sapi pada bayi yang alergi terhadap susu sapi
- 2) Membersihkan tempat tidur dari sumber alergen
- 3) Tujuan farmakoterapi yang utama adalah penyebab yang mendasari terjadinya proses inflamasi
- 4) Menghindari asam salisilat atau NSAID pada pasien yang sensitif setelah diagnosis yang tepat ditegakkan.

Pengobatan asma berfokus pada 2 hal, yaitu (1) mengurangi gangguan, seperti frekuensi dan intensitas gejala serta keterbatasan fungsional yang dialami pasien dan (2) mengurangi resiko, seperti kemungkinan timbulnya serangan asma di masa depan, penurunan progresif fungsi paru dan resiko efek samping obat (National Institute of Health, 2011).

Berdasarkan NAEPP (2007) pengobatan asma dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu obat pengontrol jangka panjang dan obat pelega kerja cepat. Obat pengontrol digunakan setiap hari untuk mencapai dan mempertahankan kontrol asma persisten. Sedangkan obat pelega digunakan untuk mengobati gejala akut dan eksaserbasi. Tabel 2 menunjukkan pengelompokan terapi pengobatan asma berdasarkan 2 kelas secara umum:

**Tabel 2. Terapi pengobatan asma (NAEPP, 2007)**

Obat pengontrol jangka panjang	Obat pelega kerja cepat
Kortikosteroid Natrium kromolin dan Nedokromil Imunomodulator (contoh: Omalizumab) <i>Leukotriene modifier</i> (contoh: Zileuton) <i>LABAs</i> (contoh: Salmeterol dan Formoterol) Metilxantin (contoh: Teofilin)	Antikolinergik (contoh: Ipratropium bromida) <i>SABAs</i> (contoh: Albuterol, Levalbuterol) Kortikosteroid sistemik

Pengobatan asma berdasarkan Departemen Kesehatan RI (2007) dibagi menjadi 7 berdasarkan mekanismenya, yaitu:

**Tabel 3. Penggolongan Obat Asma (Departemen Kesehatan RI, 2007)**

Golongan	Contoh
Simpatomimetik	Albuterol, Bitoterol, Efedrin, Epinefrin, Isoetharin, Isoproterenol, Metaproterenol, Salmeterol, Pirbuterol, Terbutalin
Xantin	Aminofilin, Teofilin, Difillin, Oktrifillin
Antikolinergik	Ipratropium bromida, Tiotropium bromida
Kromolin sodium dan Nedokromil	Kromolin sodium, Nedokromil sodium
Kortikosteroid	Deksametason, Metilprednisolon, Prednison, Triamsinolon, Beklometason, Budesonid, Flutikason, Flunisolid, Mometason
Antagonis reseptor leukotrien	Zafirlukast, Montelukast sodium, Zileuton
Obat penunjang	Ketotifen fumarat, N-asetilsistein

## 2. Interaksi Obat

Interaksi dapat dikatakan jika ada satu obat yang efeknya berubah akibat adanya obat lain, obat herbal, makanan, minuman maupun bahan kimia yang lain. Hasil interaksi dapat meningkatkan toksisitas obat ataupun mengurangi efek obat dimana kedua kejadian ini memiliki mekanisme yang mirip (Baxter, 2008). Kombinasi beberapa obat yang digunakan secara bersamaan dapat menyebabkan kejadian yang merugikan. Reaksi akibat adanya interaksi obat dapat menurunkan maupun meningkatkan efek obat (Takarabe et al., 2010).

Tipe interaksi obat biasanya dikarakteristikan menjadi 2 jenis, yaitu interaksi obat farmakodinamik dan farmakokinetik (Tatro, 2012). Interaksi farmakokinetik obat terjadi ketika satu obat mengubah konsentrasi obat lain dan menimbulkan konsekuensi klinis. Mekanisme interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada tahap absorpsi, metabolisme, ekskresi, dan distribusi. Pada fase absorpsi, interaksi obat akan mempengaruhi bioavailabilitas terutama pada obat oral yang memiliki bioavailabilitas rendah. Fase metabolisme dan ekskresi akan mempengaruhi klirens, seperti pada obat dengan indeks terapi sempit. Perubahan konsentrasi akibat metabolisme maupun ekskresi pada obat dengan indeks terapi yang sempit akan sangat berpengaruh secara klinis. Pada fase distribusi juga memungkinkan adanya interaksi obat (Snyder et al., 2012).

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi sehingga efek obat akan berubah akibat adanya obat lain di tempat aksi. Kebanyakan obat akan saling berkompetisi untuk menduduki tempat aksi tertentu, misalnya agonis beta-2 dan beta bloker, namun sering pula terjadi interaksi secara langsung yang melibatkan mekanisme fisiologis (Baxter, 2008).

Tingkat keparahan interaksi obat sangat penting untuk diketahui untuk menilai resiko dan keuntungan terapi. Tingkat keparahan interaksi obat dibagi menjadi 3 yaitu:

- a. *Mayor*: memiliki efek yang berpotensi membahayakan jiwa atau berdampak kerusakan permanen.
- b. *Moderate*: penurunan status klinis pasien, dapat membutuhkan perawatan rumah sakit, perawatan lebih lama atau perawatan tambahan.

- c. Minor: biasanya ringan, dapat mengganggu namun *outcome* terapi tidak terpengaruh.

(Kigen et al., 2008)

Terdapat metode pengklasifikasian interaksi obat berdasarkan kerentanan individu dalam merespon obat sehingga terjadi interaksi obat. Menurut Aronson (2004) secara garis besar terdapat dua kelas kerentanan, yaitu semua individu mengalami kerentanan terjadi interaksi obat dan hanya beberapa individu mengalami kerentanan. Kerentanan yang terjadi pada hampir semua individu sangat mudah dipelajari, karena hanya dengan sedikit penelitian akan diketahui adanya kejadian tersebut. Namun, kerentanan yang hanya terjadi pada beberapa individu akan sulit diketahui karena hanya sedikit individu yang mengalami sehingga sulit ketika hanya dilakukan sedikit penelitian.

Interaksi obat dalam kasus penyakit asma tidak hanya terjadi antar obat asma maupun obat asma dengan obat non-asma, namun dapat pula terjadi antara obat asma dengan vitamin. Sebagai contoh, dalam NAEPP (2007) disebutkan bahwa pasien yang menggunakan kortikosteroid inhalasi yang mendapatkan suplemen kalsium dan vitamin D serta memiliki faktor risiko osteoporosis, akan meningkatkan efek samping dari bronkodilator seiring bertambahnya usia, dapat pula meningkatkan terjadinya interaksi obat dengan teofilin, asma akan semakin parah jika digunakan bersama dengan pengobatan untuk artritis dengan NSAID, hipertensi atau glaukoma dengan menggunakan beta bloker.

Tidak semua interaksi obat menghasilkan efek yang merugikan. Penggunaan terbutalin dengan nifedipin memiliki potensi kecil adanya bronkodilatasi, penurunan tekanan darah diastolik, dan reflek takikardia. Efek tersebut pada pasien asma dengan hipertensi atau *angina pectoris* bermanfaat dalam pengobatan (Svedmyr et al., 1984). Pada pasien asma persisten yang masih belum dapat terkontrol menggunakan ICS, dengan penambahan LABA dapat memberikan manfaat yang besar sebagai langkah terapi selanjutnya (Jonas and Wines, 2011).

Penelitian oleh Fost et al. (1999) menyatakan bahwa klaritromisin dapat menurunkan klirens metilprednisolon secara signifikan sehingga menyebabkan

kadar metilprednisolon dalam plasma meningkat secara signifikan meskipun dosis klaritromisin yang diberikan telah sesuai dengan dosis lazim. Untuk menghindari adanya interaksi tersebut, maka metilprednisolon harus diganti dengan prednison jika akan digunakan bersamaan dengan klaritromisin.

Peran farmasis bersama dokter menurut Ansari (2010) memiliki kewajiban untuk memastikan kesadaran pasien akan resiko efek samping dan tindakan yang tepat untuk menanganinya. Pengetahuan farmasis tentang obat merupakan suatu keahlian untuk dapat menghubungkan antara gejala yang tak terduga yang dialami pasien akibat efek samping terapi obat yang diterima. Praktek farmasi klinis juga dapat memastikan efek samping obat diminimalkan dengan menghindari potensi efek samping pada pasien yang rentan. Dengan demikian, farmasis memiliki peran yang penting dalam hal pencegahan, deteksi, dan pelaporan efek samping obat.

Farmasis dapat melakukan manajemen interaksi obat dengan 8 pilihan berikut:

- a. Menghindari kombinasi sepenuhnya
- b. Mengatur dosis obat
- c. Memberi jeda pemberian obat untuk mencegah interaksi
- d. Memonitoring deteksi dini
- e. Memberikan informasi faktor resiko pasien yang dapat meningkatkan kemungkinan efek yang merugikan
- f. Meningkatkan sistem skrining komputerisasi
- g. Memperbanyak data interaksi obat pada sistem komputer
- h. Memperbaiki pengelompokan kelas terapi obat.

(Ansari, 2010)

### **E. Keterangan Empiris**

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat diketahui besarnya potensi interaksi obat pada pasien asma rawat inap di RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2014.