

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gagal jantung adalah suatu keadaan patofisiologi ketika jantung sebagai pompa tidak mampu memenuhi kebutuhan darah untuk metabolisme jaringan (Price, 2006). Gagal jantung ini terkadang akut, terkait dengan kematian mendadak, atau kronis. Kegagalan mungkin melibatkan ventrikel kanan (*cor pulmonale*), tetapi jauh lebih sering melibatkan ventrikel kiri atau bahkan kedua ventrikel (Barret, 2010). Keadaan ini merupakan kondisi yang sangat mematikan, dengan angka kematian dalam 5 tahun dapat dikatakan 50% (Katzung, 2012).

Gagal jantung adalah masalah yang berkembang di seluruh dunia, dengan lebih dari 20 juta orang penderita. Prevalensi keseluruhan gagal jantung pada populasi orang dewasa di negara maju adalah 2%. Prevalensi gagal jantung meningkat dengan bertambahnya usia, mempengaruhi 6-10% dari orang-orang di atas usia 65 tahun (Mann, 2008).

Di Indonesia sendiri, dalam Profil Kesehatan Indonesia tahun 2008 disebutkan bahwa gagal jantung menyebabkan 13.395 orang menjalani rawat inap, dan 16.431 orang menjalani rawat jalan di seluruh rumah sakit di Indonesia di tahun 2007, serta mempunyai presentase *Case Fatality Rate* sebesar 13,42% kedua tertinggi setelah infark miokard akut (13,49%). Hal ini membuktikan bahwa gagal jantung termasuk dalam penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat dan menimbulkan penurunan kualitas hidup (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Gagal jantung dapat disebabkan oleh gangguan yang mempengaruhi kemampuan jantung berkontraksi (fungsi sistolik) dan / atau relaksasi (disfungsi diastolik). Penyebab paling umum dari gagal jantung adalah

Coronary Artery Disease (CAD), hipertensi, dan kardiomiopati (Parker, 2011). Sedangkan untuk manifestasi utamanya adalah dyspnea dan kelelahan, yang dapat membatasi toleransi latihan, dan retensi cairan, yang dapat menyebabkan kongesti paru dan/atau splanknikus dan/atau edema perifer (ACCF/AHA, 2013).

Ada berbagai istilah klasifikasi gagal jantung, salah satunya berdasarkan gejala berkaitan dengan kapasitas fungsional yang disusun oleh *New York Heart Association* (NYHA) yang dibagi menjadi 4 kelas (ESC, 2012). Selain itu, terdapat pula klasifikasi gagal jantung lainnya yang disusun oleh *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) dan *American Heart Association* (AHA), yang juga membagi tahapan gagal jantung menjadi 4 kelas. Keduanya, baik ACCF/AHA dan NYHA, memberikan informasi yang berguna dan saling melengkapi tentang keberadaan dan tingkat keparahan dari gagal jantung. ACCF/AHA menekankan pengembangan dan perkembangan penyakit, sedangkan NYHA fokus pada kapasitas latihan dan status gejala penyakit (ACCF/AHA, 2013).

Gagal jantung merupakan suatu kondisi patofisiologis yang kompleks, sehingga dibutuhkan penatalaksanaan terapi yang tepat untuk pasien. Tujuan terapi untuk gagal jantung yaitu mencegah timbulnya gejala klinis atau mengurangi gejala, mencegah atau mengurangi rawat inap, memperlambat perkembangan penyakit, meningkatkan kualitas hidup, dan memperpanjang kelangsungan hidup pasien (Parker, 2011).

Penatalaksanaan terapi untuk pasien gagal jantung dapat berupa terapi farmakologis dan nonfarmakologis. Terapi nonfarmakologis mencakup modifikasi diet seperti natrium dan pembatasan cairan, pengurangan faktor risiko termasuk berhenti merokok dan pengawasan

aktivitas fisik secara teratur. Sedangkan untuk terapi farmakologi yang diberikan bergantung pada tingkat atau derajat gagal jantung dan kondisi pasien secara keseluruhan. Secara umum, obat yang dapat diberikan untuk pasien gagal jantung antara lain *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors*, *angiotensin receptor blockers (ARBs)*, diuretik, antagonis aldosteron, vasodilator, *β -blockers*, inotropik (Parker, 2011).

ACE-inhibitors kompetitif menghambat enzim angiotensin converting. ACE adalah enzim non-spesifik yang terlibat dalam metabolisme dari banyak peptida kecil, termasuk konversi angiotensin I, sebuah oktapeptida tidak aktif, menjadi angiotensin II. Kininase, sebuah enzim yang mengkatalisis degradasi bradikinin dan peptida vasodilator kuat lainnya, juga kompetitif dihambat oleh *ACE-inhibitors* (ESC, 2004).

Banyak uji klinis sejak akhir 1980-an telah membuktikan peran penting *ACE-inhibitors* dalam mengurangi angka kematian dan gejala utama nonfatal. *ACE-inhibitors* sekarang direkomendasikan untuk semua pasien dengan gagal jantung, kecuali ada kontraindikasi yang signifikan (Yancy, 2008). *ACE-inhibitors* mengurangi tahanan perifer dan dengan demikian mengurangi *afterload*, oleh karenanya, sebagian besar pasien yang didiagnosis dengan gagal jantung direkomendasikan untuk menerima terapi *ACE-inhibitors* (Katzung, 2012).

ACE-inhibitors dari awal memang diperkenalkan ke dalam arena klinis untuk mengontrol tekanan darah dan manajemen gagal jantung. Kemudian sejumlah penelitian mengkonfirmasi bahwa *ACE-inhibitors* mengurangi progresifitas *remodeling* ventrikel kiri pada binatang percobaan dengan gagal jantung. Penelitian yang dilakukan pada tikus dengan infark miokard menunjukkan hasil bahwa *ACE-inhibitors* (Ramipril 2.5 mg/kg sehari dalam air minum) dengan atau tanpa kombinasi dengan ARBs

(Valsartan 40 mg/kg sehari dalam air minum) dapat meningkatkan fungsi dari jantung serta mengurangi *remodeling* ventrikel kiri (Carretero et al, 2009). Captopril yang dikombinasikan dengan carvedilol juga terbukti menurunkan volume ruang jantung, mengurangi massa dan kebulatan ventrikel kiri. Efek menguntungkan pada *remodeling* ini dapat membantu untuk menjelaskan manfaat dari terapi (Khattar, 2001).

Efek samping yang umum ditimbulkan akibat penggunaan *ACE-inhibitors* adalah batuk, hipotensi, penurunan fungsi ginjal (terkait sebagian hipotensi), angioedema (jarang, tetapi berpotensi fatal), gagal ginjal, hiperkalemia, serta reaksi kulit (Opie, 2013).

Dalam observasi pada penelitian yang dilakukan pada warga Polandia, kejadian batuk pada pasien yang diobati dengan *ACE-inhibitors*, ramipril sebesar 7,1%. Batuk paling sering terjadi pada periode awal terapi, dimana dalam penelitian terjadi pada rata-rata 13 ± 9 hari setelah memulai pengobatan. Faktor-faktor seperti jenis kelamin perempuan, merokok, penyakit paru obstruktif kronik, asma dan riwayat TBC tampaknya berkontribusi terhadap peningkatan kejadian tersebut (Wyskida, 2012). Terjadinya batuk adalah alasan umum untuk penghentian terapi *ACE-inhibitors*. Dalam studi ONTARGET, 4,2% dari pasien yang diobati dengan *ACE-inhibitors*, ramipril, mengalami batuk, dan 100% dari pasien ini dihentikan penggunaannya karena itu (The ONTARGET Investigators, 2008). Perempuan, individu dengan genotipe ACE II, dan orang-orang dari etnis kulit hitam atau Asia telah dilaporkan mengalami peningkatan risiko *ACE-inhibitors*, batuk (Dykewicz, 2004).

Hiperkalemia telah dikaitkan dengan penggunaan *ACE-inhibitors* dalam 10-38% pasien rawat inap. Berkembang pada sekitar 10% pasien rawat jalan dalam waktu satu tahun setelah obat ini diresepkan. Pasien yang

berisiko terbesar hiperkalemia adalah pasien dengan diabetes dan dengan gangguan fungsi ginjal (Palmer, 2004).

Untuk efek samping angioedema sendiri, dilaporkan pertama kali pada tahun 1984. Selama dua dekade berikutnya telah terjadi peningkatan yang stabil dalam jumlah kejadian yang dilaporkan, yang mendukung pengamatan bahwa *ACE-inhibitors* terkait angioedema lebih umum daripada pertama kali dibayangkan. Bahkan, risiko angioedema dengan *ACE-inhibitors* telah dilaporkan setinggi 5,54% pada orang kulit hitam (Sica, 2002).

Pasien dengan sejarah edema angioneurotik, alergi dan stenosis arteri ginjal bilateral merupakan kontraindikasi absolut untuk inisiasi pengobatan *ACE-inhibitors*. Meskipun *ACE-inhibitors* tidak dikontraindikasikan pada wanita usia reproduksi, namun *ACE-inhibitors* harus dihentikan segera setelah kehamilan diduga atau didiagnosis (ESC, 2004). Dalam penelitian disebutkan bahwa penggunaan *ACE-inhibitors* selama kehamilan trimester pertama tidak dapat dianggap aman dan harus dihindari, karena dapat menyebabkan malformasi, kelainan pada sistem kardiovaskular dan sistem saraf pusat dengan besar resiko 3-4% (Cooper, 2006).

Interaksi *ACE-inhibitors* dengan beberapa obat lainnya, yaitu antasida dapat mengurangi ketersediaan *ACE-inhibitors*. Obat anti-inflamasi non-steroid dapat mengurangi efek vasodilator dari *ACE-inhibitors*. Diuretik hemat kalium, suplemen kalium atau pengganti garam yang rendah dengan kandungan kalium tinggi dapat memperburuk efek samping *ACE-inhibitors* hiperkalemia dan dengan demikian kombinasi ini harus dihindari. Namun, dengan pemantauan yang cermat, kombinasi dari *ACE-inhibitors* dan spironolakton mungkin menguntungkan. Jika urea atau serum kreatinin meningkat berlebihan, penghentian obat nefrotoksik secara bersamaan

(misalnya, NSAIDs, siklosporin) harus dipertimbangkan. *ACE-inhibitors* dapat meningkatkan kadar plasma dari digoksin dan lithium. Dan untuk pasien yang memakai diuretik mungkin sangat sensitif terhadap efek vasodilator dari *ACE-inhibitors* (ESC, 2004).

Banyaknya fakta – fakta yang menunjukkan manfaat penggunaan *ACE-inhibitors* pada terapi gagal jantung serta *Drug Related Problems* (masalah terkait obat) mendorong peneliti untuk mengetahui profil penggunaan *ACE-inhibitors* pada pasien gagal jantung, serta permasalahan – permasalahan terkait penggunaan obat sehingga dapat dilakukan manajemen terapi sebagai upaya dalam meningkatkan mutu pelayanan dan peningkatan kualitas hidup pasien.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola penggunaan *ACE-inhibitors* pada terapi gagal jantung di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?
2. Apakah terdapat permasalahan terkait *ACE-inhibitors* yang mungkin terjadi pada terapi gagal jantung di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pola penggunaan *ACE-inhibitors* pada terapi gagal jantung di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang meliputi jenis dan dosis serta frekuensi pemberian.
2. Mengidentifikasi permasalahan terkait obat (*Drug Related Problem*) *ACE-inhibitors* yang mungkin terjadi pada terapi gagal jantung di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang meliputi dosis, interaksi obat, dan efek samping.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Sebagai bahan informasi tentang penggunaan obat pada pasien gagal jantung bagi farmasis, klinisi, institusi yang berkaitan (rumah sakit dan pendidikan di bidang farmasi klinis) guna meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian.
2. Sebagai bahan informasi kepada farmasis, klinisi, serta institusi yang berkaitan tentang kemungkinan terjadinya interaksi obat pada polifarmasi yang dapat mempengaruhi terapi serta berbagai permasalahan terkait obat lainnya yang mungkin terjadi.

