

**KAJIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN GAGAL JANTUNG
KONGESTIF DI INSTALASI RAWAT JALAN RSUD
Dr. MOEWARDI SURAKARTA
PERIODE TAHUN 2008**

SKRIPSI



Oleh:

PARAMITA HAPSARI

K 100050207

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

2010

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Gagal Jantung Kongestif (CHF) adalah suatu keadaan dimana jantung tidak dapat memompa darah yang mencukupi untuk kebutuhan tubuh yang dapat disebabkan oleh gangguan kemampuan otot jantung berkontraksi atau meningkatnya beban kerja dari jantung. Gagal jantung kongestif diikuti oleh peningkatan volume darah yang abnormal dan cairan interstisial jantung (Mycek *et al.*, 2001).

Gagal jantung merupakan salah satu penyebab kematian dan ketidakmampuan bekerja yang paling umum di berbagai industri dan merupakan sindrom yang paling umum ditemukan dalam praktek klinik. Di Amerika Serikat saja lebih dari 4,6 juta pasien yang menderita penyakit ini, dan menjadi penyebab kematian beberapa ratus ribu pasien setiap tahunnya. Walaupun angka-angka yang pasti belum ada untuk seluruh Indonesia, tetapi dengan bertambah majunya fasilitas kesehatan dan pengobatan dapat diperkirakan jumlah penderita gagal jantung akan bertambah setiap tahunnya (Sitompul dan Sugeng, 2004). Diagnosis gagal jantung memiliki resiko kematian yang sebanding dengan berbagai penyakit ganas utama lainnya. Hanya 35% pasien yang baru didiagnosis gagal jantung dapat bertahan hidup rata-rata sampai 5 tahun (Ooi dan Colucci, 2008).

Pada umumnya pasien gagal jantung kongestif terjadi pada usia lanjut yang sudah mengalami penurunan fungsi organ. Selain itu juga pasien sudah mengalami komplikasi sehingga membutuhkan beberapa obat yang dipakai secara bersamaan.

Hal tersebut memacu kemungkinan terjadinya interaksi obat. Pemberian obat yang bermacam-macam tanpa dipertimbangkan dengan baik dapat merugikan pasien karena dapat mengakibatkan terjadinya perubahan efek terapi (Yasin *et al.*, 2005).

Drug Related Problems (DRPs) merupakan suatu kejadian yang tidak diharapkan dari pengalaman pasien atau diduga akibat adanya terapi obat sehingga potensial mengganggu keberhasilan penyembuhan yang dikehendaki (Cipolle *et al.*, 1998). Kejadian *drug related problems* sangat umum terjadi pada pasien rawat jalan yang beresiko meningkatkan kesakitan, kematian dan biaya (Rahajeng, 2007).

Diantara jenis-jenis DRPs yang sering dialami oleh pasien rawat jalan salah satunya adalah interaksi obat. Suatu penelitian di instalasi rawat jalan rumah sakit dr. Moewardi Surakarta menemukan angka kejadian interaksi obat mencapai 38 kasus dari total 164 kasus DRPs yang teridentifikasi atau sebesar 23,17% (Murdiana, 2007).

Penelitian interaksi obat terhadap 127 resep pasien rawat jalan gagal jantung kongestif di RSUP Dr.Sardjito tahun 2005 menunjukkan bahwa interaksi obat potensial terjadi 126 (99,26%) pasien rawat jalan. Pada pasien rawat jalan ditemukan interaksi farmakokinetika sebanyak 25 jenis (36%), interaksi farmakodinamik sebanyak 11 jenis (32%), dan interaksi dengan mekanisme yang tidak diketahui sebanyak 8 jenis (32%) (Yasin *et al.*, 2005).

Pada prinsipnya interaksi obat dapat menyebabkan dua hal penting. Yang pertama, interaksi obat dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan khasiat obat, baik melalui penghambatan penyerapan atau dengan mengganggu metabolisme atau distribusi obat tersebut didalam tubuh. Yang kedua, interaksi obat dapat

menyebabkan gangguan atau masalah kesehatan yang serius, karena meningkatkan efek samping dari obat-obat tersebut (Rodrigues, 2002).

Tingginya angka kejadian gagal jantung di RSUD Dr. Moewardi Surakarta yaitu menduduki peringkat ke tujuh dari sepuluh besar peringkat penyakit yang diderita pasien di rumah sakit tersebut, menjadi salah satu alasan dipilihnya RSUD Dr. Moewardi Surakarta sebagai tempat penelitian, selain itu RSUD Dr. Moewardi Surakarta merupakan rumah sakit tipe A yang mempunyai lokasi strategis dekat dengan pemukiman penduduk, dan merupakan rumah sakit pemerintah yang terbesar di Surakarta sehingga menjadi tempat rujukan tertinggi di daerah Surakarta pada khususnya dan di luar Surakarta pada umumnya, selain itu RSUD Dr. Moewardi Surakarta juga merupakan rumah sakit pendidikan yang membantu memberikan fasilitas untuk melaksanakan kegiatan pendidikan.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan masalah yaitu berapa besar insidensi interaksi obat pada pasien gagal jantung kongestif di instalasi rawat jalan RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada periode tahun 2008?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besarnya insidensi interaksi obat secara teoritik pada penanganan pasien gagal jantung kongestif di instalasi rawat jalan Dr. Moewardi Surakarta pada periode tahun 2008.

D. Tinjauan Pustaka

1. Rumah Sakit

Rumah Sakit sebagai salah satu subsistem pelayanan kesehatan menyelenggarakan dua jenis pelayanan untuk masyarakat yaitu pelayanan kesehatan dan pelayanan administrasi. Pelayanan kesehatan mencakup pelayanan medik, pelayanan penunjang medik, rehabilitasi medik dan pelayanan perawatan. Pelayanan tersebut dilaksanakan melalui unit gawat darurat, unit rawat jalan dan unit rawat inap (Muninjaya, 2004).

Rumah Sakit memberikan pelayanan untuk pasien rawat inap dan rawat jalan. Pelayanan rawat inap diberikan pada penderita yang menginap di rumah sakit. Pelayanan penderita rawat jalan adalah pelayanan yang diberikan pada penderita sakit yang datang ke rumah sakit yang tidak memerlukan tinggal di ruang perawatan rumah sakit (Siregar, 2004).

2. Rekam Medik

Rekam Medik (RM) Rumah Sakit (RS) merupakan komponen penting dalam pelaksanaan kegiatan manajemen RS. RMRS harus mampu menyajikan informasi lengkap tentang proses pelayanan medis dan kesehatan di RS, baik di masa lalu, masa kini maupun perkiraan di masa datang tentang apa yang akan terjadi (Muninjaya, 2004).

Ada dua jenis rekam medik rumah sakit yang disusun tahun 1992 dan diedarkan ke seluruh jajaran organisasi rumah sakit di Indonesia, yaitu:

- a. Rekam medik pasien rawat jalan termasuk pasien rawat darurat yang berisi tentang identitas pasien, hasil anamnesis (keluhan utama, riwayat sekarang, riwayat penyakit yang pernah diderita, riwayat keluarga tentang penyakit yang mungkin diturunkan atau yang dapat ditularkan diantara keluarga), hasil pemeriksaan, diagnosis kerja dan pengobatan.
- b. Rekam medik untuk pasien rawat inap, hampir sama dengan isi rekam medik rawat jalan kecuali beberapa hal seperti: persetujuan pengobatan, catatan konsultasi, catatan perawatan oleh perawat dan tenaga kerja kesehatan lainnya, catatan observasi klinik, hasil pengobatan, resume akhir dan evaluasi pengobatan (Munijaya, 2004).

Kegunaan dari rekam medik adalah sebagai dasar perencanaan dan keberlanjutan perawatan penderita, sarana komunikasi antar dokter dan setiap professional yang berkontribusi pada perawatan penderita, melengkapi bukti dokumen terjadinya atau penyebab kesakitan penderita dan penanganan atau pengobatan selama tiap tinggal di rumah sakit, digunakan sebagai dasar untuk kaji ulang studi dan evaluasi keperawatan yang diberikan kepada penderita (Siregar, 2004).

3. *Congestif Heart Failure*

Congestif Heart Failure adalah istilah yang dipergunakan untuk menerangkan jantung yang tidak dapat lagi memompa darah secara cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh (Soeharto, 2004). Gagal jantung kongestif terjadi apabila curah jantung (*cardiac output*) tidak memadai untuk menyediakan oksigen yang diperlukan tubuh (Katzung, 2004). Tanda dan gejala utama meliputi takikardi,

penurunan toleransi gerak badan dan sesak, edema perifer dan paru serta kardiomegali. Tujuan utama dari pengobatan gagal jantung adalah mengurangi gejala akibat bendungan sirkulasi, memperbaiki kapasitas kerja dan kualitas hidup, serta memperpanjang harapan hidup (Ganiswarna, 1995).

Gagal jantung disebabkan oleh disfungsi ventrikel sistolik dan atau diastolik. Disfungsi sistolik karena bengkak idiopati atau kardiomiopati iskemia biasanya ditandai dengan membesar dan meluasnya ruang ventrikel. Disfungsi diastolik terjadi karena hipertensi yang berlangsung lama, penyakit stenosis katup, atau kardiomiopati hipertropi primer, yang umumnya menyebabkan dinding ventrikel menebal, komplians (kualitas penyesuaian terhadap tekanan atau gaya) dinding ventrikel yang buruk disertai volume ventrikel yang kecil (Ooi dan Colucci, 2008).

Fungsi sistolik jantung ditentukan oleh 4 determinan utama: keadaan kontraktilitas miokardium, preload ventrikel (volume akhir diastolik dan resultan panjang serabut ventrikel sebelum mulai kontraksi), afterload ke arah ventrikel (impedansi terhadap ejeksi ventrikel kiri) dan frekuensi denyut jantung. Manifestasi gagal jantung dapat juga sebagai akibat dari disfungsi diastolik jantung terisolasi atau dominan. Pengisian ventrikel kiri atau kanan tidak seimbang karena ruangan jantung tidak lentur (*noncompliant* = kaku) akibat hipertrofi berat atau perubahan komposisi miokardium (McPhee *et al.*, 2002).

Gagal jantung kongestif adalah suatu sindroma dengan penyebab ganda (multiple) yang diduga melibatkan ventrikel kanan, ventrikel kiri, atau keduanya. Curah jantung pada gagal jantung kongestif biasanya di bawah rentang keadaan

normal. Gangguan fungsi ventrikel tersebut diduga terutama sistolik (yaitu, pembentukan kekuatan untuk mendorong darah ke luar secara normal tidak memadai) atau diastolik (yaitu, relaksasi untuk pengisian secara normal atau tidak memadai). Gangguan sistolik, dengan penurunan curah jantung dan secara bermakna terjadi penurunan fraksi ejeksi (kurang dari 45%), adalah tipikal dari gagal akut, terutama yang dihasilkan dari infarktus miokardium. Gangguan diastolik sering terjadi sebagai akibat hipertropi dan kekuatan miokardium, dan walaupun curah jantung menurun, fraksi ejeksi dapat normal (Katzung, 2004).

Tiga golongan obat gagal jantung menunjukkan efektivitas klinis dalam mengurangi gejala-gejala dan memperpanjang kehidupan. Obat tersebut adalah vasodilator yang mengurangi beban miokard, obat diuretik yang menurunkan cairan ekstraseluler dan obat-obat inotropik yang meningkatkan kemampuan kekuatan kontraksi otot jantung (Mycek *et al.*, 2001).

Langkah utama pada pengelolaan pasien dengan gagal jantung kronis secara garis besar adalah penurunan beban kerja jantung, pembatasan natrium, pembatasan air (jarang diperlukan), pemberian diuretik, pemberian penghambat ACE dan digitalis, pemberian penyekat β pada pasien dengan gagal jantung kelas II-III yang stabil dan pemberian vasodilator (Katzung, 2004).

Tabel 1. Perbandingan Klasifikasi Gagal Jantung menurut ACC/AHA vs NYHA (Anonim, 2006).

Tahap ACC/AHA		Kelas Fungsional NYHA	
Tingkat	Deskripsi	Kelas	Deskripsi
A	Pasien mempunyai resiko tinggi terhadap perkembangan gagal jantung tetapi tidak menunjukkan struktur abnormal dari jantung.	—	—
B	Pasien yang telah mengalami penyakit jantung struktural, yang menyebabkan gangguan jantung tapi belum pernah menunjukkan tanda-tanda atau gejala gagal jantung.	I (Ringan)	Tidak ada batasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik biasa tidak menyebabkan rasa lelah, palpitasi atau sesak nafas yang tidak semestinya.
C	Pasien yang memiliki atau sebelumnya pernah memiliki gejala-gejala gagal jantung, yang disebabkan penyakit jantung struktural.	II dan III (Sedang)	Ditandai keterbatasan aktivitas fisik. Nyaman saat istirahat, tapi aktivitas yang lebih sedikit dari biasa mengakibatkan rasa lelah, palpitasi atau sesak nafas.
D	Pasien dengan penyakit jantung struktural tingkat lanjut dan gejala-gejala gagal jantung pada istirahat, walaupun telah diberi terapi medis maksimal dan membutuhkan intervensi khusus.	IV (Parah)	Tidak dapat melakukan aktivitas fisik dengan nyaman. Gejala-gejala insufisiensi kardiak pada istirahat. Jika aktivitas fisik dilakukan ketidaknyamanan bertambah.

4. Pengobatan Gagal Jantung Kongestif

Terapi gagal jantung dibagi atas terapi non farmakologi dan terapi farmakologi.

a. Terapi non farmakologi

1) Diet

Pasien gagal jantung dengan diabetes, dislipidemia atau obesitas harus diberi diet yang sesuai untuk menurunkan gula darah, lipid darah, dan berat badannya. Asupan NaCl harus dibatasi menjadi 2-3 g Na/hari, atau < 2 g/hari untuk gagal jantung sedang sampai berat. Restriksi cairan menjadi 1,5-2 L/hari hanya untuk gagal jantung berat.

2) Merokok : Harus dihentikan.

3) Aktivitas fisik

Olah raga yang teratur seperti berjalan atau bersepeda dianjurkan untuk pasien gagal jantung yang stabil (NYHA kelas II-III) dengan intensitas yang nyaman bagi pasien.

4) Istirahat : Dianjurkan untuk gagal jantung akut atau tidak stabil.

5) Bepergian

Hindari tempat-tempat tinggi dan tempat-tempat yang sangat panas atau lembab (Nafrialdi dan Setiawati, 2007).

b. Terapi farmakologi

1) ACE Inhibitor

ACE Inhibitor merupakan obat pilihan untuk gagal jantung kongestif. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim yang berasal dari angiotensin I membentuk vasokonstriktor yang kuat angiotensin II (Mycek *et al.*, 2001). Penghambatan ACE

mengurangi volume dan tekanan pengisian ventrikel kiri, dan meningkatkan curah jantung (Ganiswarna, 1995). Konsep dasar pemakaian inhibitor ACE sebagai vasodilator dalam pengobatan gagal jantung adalah karena kemampuannya untuk :

- (a) Menurunkan retensi vaskular perifer yang tinggi akibat tingginya tonus arterioli dan venuli (*peripheral vascular resistance*)
- (b) Menurunkan beban tekanan pengisian ventrikel yang tinggi (*ventricular filling pressure*) (Suryadipraja, 2004).

Pada pemakaian ACE Inhibitor harus diwaspadai terjadinya hiperkalemia, karena itu pemakaiannya dengan diuretik hemat K^+ atau pemberian K^+ harus dengan hati-hati demikian juga pasien hipotensi (baik akibat pemberian diuretik berlebihan maupun karena hipotensi sistemik) serta pada gagal ginjal.

2) Antagonis Aldosteron

Antagonis aldosteron termasuk spironolakton dan inhibitor konduktansi natrium duktus kolektifus (triamteren dan amirolid). Obat-obat ini sangat kurang efektif bila digunakan sendiri tanpa kombinasi dengan obat lain untuk penatalaksanaan gagal jantung. Meskipun demikian, bila digunakan dalam kombinasi dengan tiazid atau diuretika Ansa Henle, obat-obat golongan ini efektif dalam mempertahankan kadar kalium yang normal dalam serum (Kelly dan Fry, 1995).

Spironolakton merupakan inhibitor spesifik aldosteron yang sering meningkat pada gagal jantung kongestif dan mempunyai efek penting pada retensi potasium. Triamteren dan amirolid beraksi pada tubulus distal dalam mengurangi sekresi potasium. Potensi diuretik obat-obat tersebut ringan dan tidak cukup untuk sebagian besar pasien gagal jantung, namun dapat meminimalkan hipokalemia akibat agen

tertentu (Massie dan Amidon, 2002). Efek samping akibat pemakaian spironolakton adalah gangguan saluran cerna, impotensi, ginekomastia, menstruasi tidak teratur, letargi, sakit kepala, ruam kulit, hiperkalemia, hepatotoksisitas, dan osteomalasia (Anonim, 2000). Spironolakton dapat berinteraksi dengan aspirin, suplemen kalium, kolestiramin, digoksin dan propoksifen (Stockley, 2008). Spironolakton kontraindikasi pada pasien insufisiensi ginjal akut, anuria, hiperkalemia, hipermagnesia dan gagal ginjal berat (Nawarskas *et al.*, 2002).

3) β - Bloker

Pemberian β - bloker pada gagal jantung sistolik akan mengurangi kejadian iskemia miokard, mengurangi stimulasi sel-sel otomatis jantung dan efek antiaritmia lainnya, sehingga mengurangi resiko terjadinya aritmia jantung, dan dengan demikian mengurangi resiko terjadinya kematian mendadak (kematian kardiovaskular). Pada pasien gagal jantung dengan gejala-gejala yang lebih parah (NYHA kelas III dan IV). Pengalaman yang terbatas menunjukkan bahwa mereka dapat mentoleransi β -bloker dan mendapat keuntungan , tapi karena resiko yang tinggi dan pengalaman yang masih terbatas, penggunaan β -bloker ini harus sangat hati-hati. Oleh karena β -bloker pada gagal jantung bukan *class effect*, maka hanya bisoprolol, karvedilol dan metoprolol lepas lambat yang dapat direkomendasikan untuk pengobatan gagal jantung (Nafrialdi dan Setiawati, 2007).

4) Diuretik

Diuretik merupakan cara paling efektif meredakan gejala pada pasien-pasien dengan gagal jantung kongestif sedang sampai berat. Sebagai terapi awal sebaiknya digunakan kombinasi dengan ACEI. Pada pasien dengan tanda-tanda retensi cairan hanya sedikit pasien yang dapat diterapi secara optimal tanpa diuretik. Tetapi

diuresis berlebihan dapat menimbulkan ketidakseimbangan elektrolit dan aktivasi neurohormonal (McPhee *et al.*, 2002).

Kerja diuretik untuk mengurangi volume cairan ekstrasel dan tekanan pengisian ventrikel tetapi biasanya tidak menyebabkan pengurangan curah jantung yang penting secara klinis, terutama pada pasien gagal jantung lanjut yang mengalami peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, kecuali jika terjadi natriuresis parah dan terus menerus yang menyebabkan turunnya volume intravaskular yang cepat (Ooi dan Colucci, 2008). Diuretik digunakan pada *relieve pulmonary* dan *peripeheral oedema* akibat masuknya natrium dan ekskresi klorida dengan cara menghambat reabsorpsi natrium ditubula renal. Diuretik menghilangkan retensi natrium pada CHF dengan menghambat reabsorpsi natrium atau klorida pada sisi spesifik ditubulus ginjal. Bumetamid, furosemid, dan torsemid bekerja pada tubulus distal ginjal. Diuretik harus dikombinasikan dengan diet rendah garam (kurang dari 3 gr/hari). Pasien tidak berespon terhadap diuretik dosis tinggi karena diet natrium yang tinggi, atau minum obat yang dapat menghambat efek diuretik antara lain NSAID atau penghambat siklooksigenase-2 atau menurunnya fungsi ginjal atau perfusi (Hunt *et al.*, 2005).

Pasien dengan gagal jantung yang lebih berat sebaiknya diterapi dengan salah satu loop diuretik, obat-obat ini onsetnya cepat dan durasi aksinya cukup singkat. Pada pasien dengan fungsi cadangan ginjal yang masih baik, lebih disukai pemberian dosis tunggal dalam 2 dosis atau lebih. Pada keadaan akut atau jika kondisi absorpsi gastrointestinal diragukan, sebaiknya obat-obat ini diberikan intravena. Loop diuretik menghambat absorpsi klorida ascenden *loop of henle*, menyebabkan natriuresis, kaliuresis, dan alkalosis metabolik. Obat ini aktif terutama pada keadaan insufisiensi ginjal berat, tetapi mungkin perlu dosis yang lebih besar (McPhee *et al.*, 2002).

Manfaat terapi diuretik yaitu dapat mengurangi edema pulmo dan perifer dalam beberapa hari bahkan jam. Diuretik merupakan satu-satunya obat yang dapat mengontrol retensi cairan pada gagal jantung. Meskipun diuretik dapat mengendalikan gejala gagal jantung dan retensi cairan, namun diuretik saja belum cukup menjaga kondisi pasien dalam kurun waktu yang lama. Resiko dekomposisi klinik dapat diturunkan apabila pemberian diuretic dikombinasikan dengan ACEI dan β -Bloker (Hunt *et al.*, 2005). Mekanisme aksinya dengan menurunkan retensi garam dan air, yang karenanya menurunkan *preload* ventrikuler (Katzung, 2004).

5) Vasodilator

Vasodilator berguna untuk mengatasi *preload* dan *afterload* yang berlebihan. *Preload* adalah volume darah yang mengisi ventrikel selama diastole. Peningkatan *preload* menyebabkan pengisian jantung berlebih. *Afterload* adalah tekanan yang harus di atasi jantung ketika memompa darah ke sistem arterial. Dilatasi vena mengurangi *preload* jantung dengan meningkatkan kapasitas vena, dilator arterial menurunkan resistensi arteriol sistemik dan menurunkan *afterload* (Mycek *et al.*, 2001). Contoh obat yang berfungsi sebagai arteriodilator adalah hidralazin, fentolamin, sedangkan venodilator adalah nitrat organik penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (penghambat ACE), α bloker, dan Na-nitropusid bekerja sebagai dilator arteri dan vena (Ganiswarna, 1995).

Vasodilator lain yang dapat digunakan untuk gagal jantung adalah hidralazin dan prazosin selain golongan nitrat yang efek kerjanya pendek serta sering menimbulkan toleransi (Suryadipraja, 2004).

Hidralazin oral merupakan dilator oral poten dan meningkatkan *cardiac output* secara nyata pada pasien dengan gagal jantung kongestif. Tetapi sebagai obat

tunggal, selama pemakaian jangka panjang, ternyata obat ini tidak dapat memperbaiki gejala atau toleransi terhadap latihan. Kombinasi nitrat dengan hidralazin dapat menghasilkan hemodinamik dan efek klinis yang lebih baik. Efek samping dari hidralazin adalah distress gastrointestinal, tetapi yang juga sering muncul adalah nyeri kepala, takikardia, hipotensi dan sindrom lupus akibat obat (McPhee *et al.*, 2002).

Nitrat bekerja langsung merelaksasi otot polos pembuluh vena, tanpa bergantung pada sistem pernafasan miokardium. Efek sampingnya merupakan akibat dari efek vasodilatasi, yaitu sakit kepala, muka merah, dan hipotensi postural yang muncul pada awal pengobatan. Efek samping ini dapat membatasi terapi, terutama pada angina yang berat atau pada pasien yang sangat sensitif terhadap efek nitrat (Anonim, 2000).

6) Obat-obat Inotropik

Berkenaan dengan penggunaan diuretik pada gagal jantung, efek merugikan yang paling penting karena diuretik adalah abnormalitas elektrolit, termasuk hiponatremia, hipokalemia, dan alkalosis metabolik hipokloremia (Ooi dan Colucci, 2008). Golongan digitalis merupakan satu-satunya agen inotropik oral yang tersedia di AS. Agen inotropik intravena antara lain obat simpatomimetik dan inhibitor fosfodiesterase.

(a) Obat-obat simpatomimetik

Obat-obat simpatomimetik adalah obat inotropik kuat yang terutama digunakan untuk terapi gagal jantung berat pada suasana akut. Contoh obat ini adalah dopamine dan dobutamin. Efek-efek merugikan yang terpenting berkaitan

dengan sifat alami obat ini yang aritmogenik dan potensi obat untuk menimbulkan iskemia otot jantung, takikardi, dan iritabilitas ventricular dapat dikurangi dengan memperkecil dosis (Kelly dan Fry, 1995). Dobutamin menyebabkan peningkatan siklik AMP intrasel, yang menyebabkan aktivasi protein kinase. Saluran kalsium lambat merupakan tempat penting fosforilasi protein kinase. Jika ion kalsium dalam sel miokard meningkat, kontraksi akan meningkat (Mycek *et al.*, 2001). Efek samping dari obat ini utamanya adalah takikardia berlebihan dan aritmia (Nafrialdi dan Setiawati, 2007).

(b) Inhibitor fosfodiesterase

Contoh obat golongan ini adalah amrinon dan milrinon. Obat ini menyebabkan peningkatan kalsium intrasel dan kontraktilitas jantung (Mycek *et al.*, 2001). Pada penggunaan jangka panjang obat ini meningkatkan mortalitas (mempercepat kematian). Karena itu indikasinya hanya untuk penggunaan jangka pendek pada gagal jantung tahap akhir dengan gejala-gejala yang refrakter terhadap obat lain (Nafrialdi dan Setiawati, 2007).

(c) Digitalis

Sifat umumnya sebagai inotropik positif yaitu meningkatkan kekuatan kontraksi miokard. Preparat digitalis mempunyai 3 khasiat pada otot jantung, yaitu kerja inotropik positif (meningkatkan kontraksi miokard), kerja kronotropik negatif (memperlambat denyut jantung), dan kerja dromotropik negatif (mengurangi hantaran sel-sel jantung). Contoh preparat digitalis yang banyak digunakan adalah digoksin (Kee dan Hayes, 1996). Over dosis digoksin menyebabkan toksisitas digitalis dengan tanda-tanda anoreksia, diare, mual dan

muntah, bradikardi dan takikardi, kontraksi ventrikel prematur, aritmia jantung, sakit kepala, penglihatan kabur, ilusi penglihatan, bingung dan delirium. Orang lanjut usia lebih rentan terjadi toksisitas (Katzung, 2004). Digoksin dapat ditambahkan pada pasien dengan gejala berat yang belum bereaksi selama terapi diuretik, ACEI, atau β -bloker. Digoksin diberikan secara rutin pada pasien gagal jantung dan fibrilasi atrial. Efek samping yang ditimbulkan adalah aritmia, gangguan pencernaan dan gangguan saraf (Massie dan Amidon, 2002).

5. **Algoritma Terapi**

Algoritma penatalaksanaan gagal jantung menurut ACC/AHA *practice guidelines* 2005 berdasarkan *stage* dapat dilihat pada gambar 1. Pasien *stage* A belum mengalami gagal jantung dan tidak memiliki penyakit jantung struktural, namun beresiko tinggi mengalami gagal jantung. Pasien *stage* B memiliki penyakit jantung struktural yang mendasari namun belum mengalami gagal jantung serta belum ada tanda dan gejala gagal jantung. Pasien *stage* C sudah mengalami gagal jantung dilihat dari adanya penyakit jantung struktural serta tanda dan gejala gagal jantung. Pasien *stage* D merupakan perkembangan dari *stage* C yang bertambah parah karena pasien mengalami refraktori gagal jantung pada saat istirahat. Dilihat dari kategori pasien berdasarkan *stage* tersebut maka dapat disimpulkan bahwa pasien di diagnosa gagal jantung jika telah mengalami *stage* C dan D.

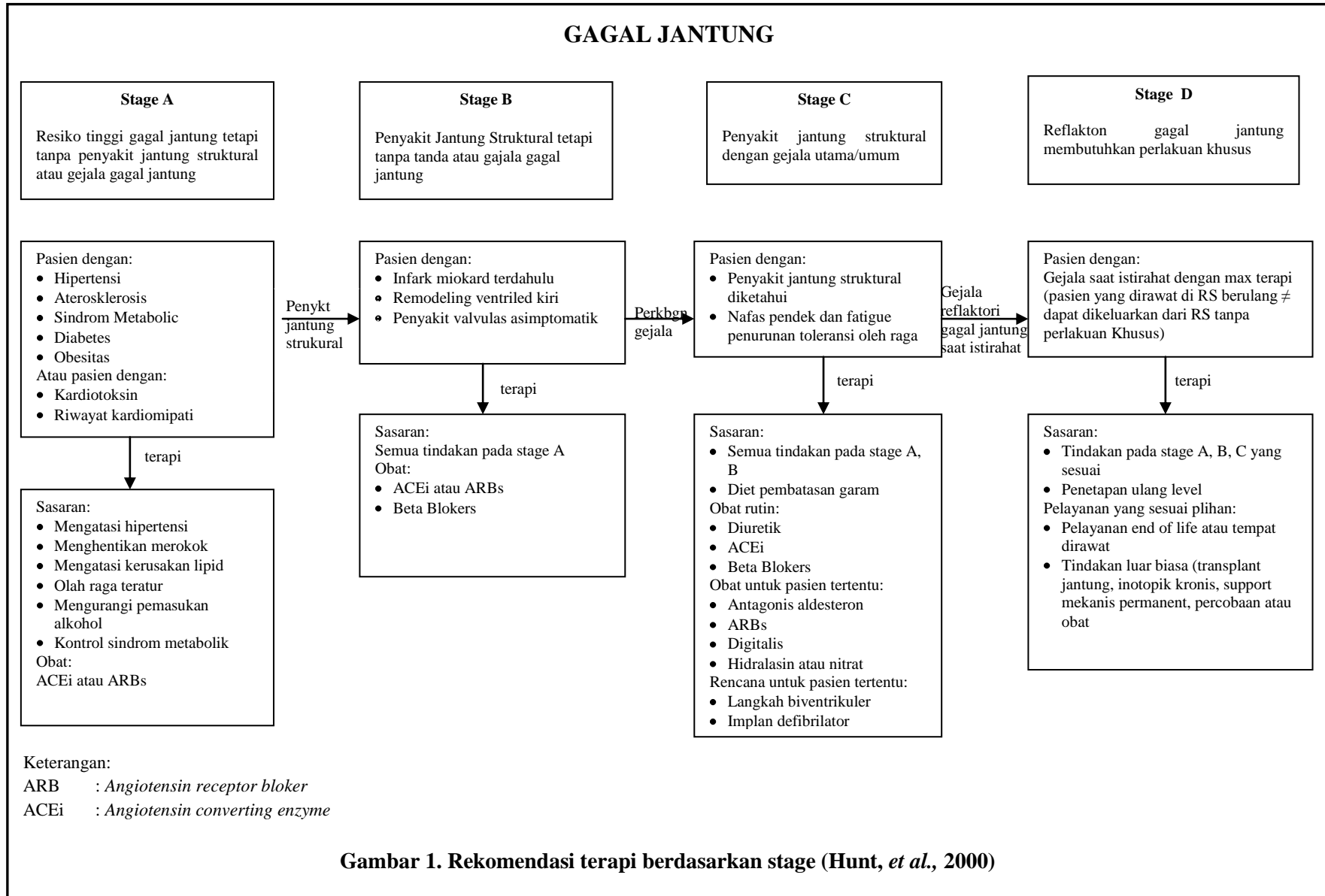
Algoritme penatalaksanaan gagal jantung menurut *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Practice Guidelines* 2005 terdiri dari 4 *stage* yaitu *stage* A, B, C, dan D (Gb. 1) (Hunt *et al.*, 2005). Sedangkan menurut NYHA (*New York Heart Assosiation*), gagal jantung dibagi dalam 4 kelas

yaitu 1, 2, 3, dan 4. Terapi obat untuk gagal jantung menurut NYHA (Walker dan Edwards, 2003).

Tabel 2. Terapi Obat Untuk Gagal Jantung Menurut NYHA (Walker dan Edwards, 2003).

Status fungsional pasien (NYHA)	Kelas	Terapi Obat
Asimptomatik	I	ACE Inhibitor jika dikontraindikasikan atau toleransi rendah diinginkan AII antagonist, digoksin atau hidralazin + isosorbit dinitrat
	II	Ditambah dengan diuretik (umumnya loop diuretik), jika cocok diberikan Karvedilol atau Bisoprolol
Simptomatik	III/IV	Jika cocok, diberikan Plan <ul style="list-style-type: none"> • Carvedilol atau Bisoprolol • Spironolakton • Digoxin • Metolazone • Hidralazine + Isosorbit dinitrat

GAGAL JANTUNG



Gambar 1. Rekomendasi terapi berdasarkan stage (Hunt, et al., 2000)

6. Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan *Drug Related Problem* (DRP) yang dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Hasilnya berupa peningkatan atau penurunan efek yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien (Yasin *et al.*, 2005).

Interaksi obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan (Ganiswarna, 1995). Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia yang masuk dari lingkungan, atau dengan obat lain. Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan menurunkan efektifitas obat yang berinteraksi (Ganiswarna, 1995). Pasien-pasien yang memiliki resiko tinggi terjadi interaksi obat adalah mereka yang mendapatkan polifarmasi dan orang tua karena mereka mengalami fungsi liver dan ginjal (Stockley, 2008).

Penatalaksanaan interaksi obat dapat dilakukan melalui beberapa strategi yaitu dengan mengganti obat untuk menghindari kombinasi obat yang berinteraksi, penyesuaian dosis untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat, memantau pasien atau melanjutkan pengobatan bila interaksi tidak bermakna secara klinik (Tatro, 1996).

Clinical significance adalah derajat interaksi obat dimana obat yang berinteraksi akan mengubah kondisi pasien. *Clinical significance* dikelompokkan berdasarkan keparahan dan dokumentasi interaksi yang terjadi. Terdapat 5 macam dokumentasi interaksi, yaitu *establish* (interaksi obat sangat mantap terjadi), *probable* (interaksi obat dapat terjadi), *suspected* (interaksi obat diduga terjadi), *possible* (interaksi obat belum pasti terjadi), *unlikely* (kemungkinan besar interaksi

obat tidak terjadi). Derajat keparahan akibat interaksi di klasifikasikan menjadi minor (ringan, tidak mempengaruhi hasil terapi, dapat diatasi dengan baik), moderat (efek sedang, dapat menyebabkan kerusakan organ), mayor (efek fatal, dapat menyebabkan kematian) (Tatro, 2001).

Level signifikansi interaksi 1,2 dan 3 menunjukkan bahwa interaksi obat kemungkinan terjadi. Level signifikansi interaksi 4 dan 5 interaksi belum pasti terjadi dan belum diperlukan antisipasi untuk efek yang terjadi.

Tabel 3. Level Signifikansi Interaksi

Nilai	Keparahan	Dokumentasi
1.	<i>Mayor</i>	<i>Suspected or ></i>
2.	<i>Moderat</i>	<i>Suspected or ></i>
3.	<i>Minor</i>	<i>Suspected or ></i>
4.	<i>Mayor atau Moderat</i>	<i>Possible</i>
5.	<i>Minor</i>	<i>Possible</i>
	<i>Any</i>	<i>Unlikely</i>

(Tatro, 2001)

Ada beberapa keadaan dimana obat berinteraksi dengan mekanisme yang unik, namun mekanisme interaksi tertentu sering dijumpai. Mekanisme tersebut dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakokinetika obat dan interaksi yang mempengaruhi respon farmakodinamik obat. Beberapa interaksi obat yang dikenal merupakan kombinasi lebih dari satu mekanisme (Fradgley, 2003).

a. Interaksi farmasetik atau inkompatibilitas

Inkompatibilitas merupakan interaksi obat yang terjadi diluar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibilitas).

Pencampuran obat demikian dapat menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sehingga pembentukan endapan, perubahan warna, atau mungkin juga tidak terlihat. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat (Ganiswarna, 1995).

b. Interaksi farmakokinetik

Interaksi dapat terjadi selama fase farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, biotransformasi dan eliminasi. Akibat yang di timbulkan berupa peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat (Mutschler,1995). Interaksi farmakokinetik yang terjadi tidak mudah diperkirakan dan banyak diantaranya hanya mempengaruhi sebagian keadaan pasien yang mendapatkan kombinasi obat tersebut. Interaksi farmakokinetika yang terjadi pada satu obat belum tentu terjadi pula pada obat-obat yang sejenis, kecuali jika diketahui sifat farmakokinetiknya sama pula (Anonim, 2000).

1) Absorpsi

Interaksi pada fase ini dapat mengubah kecepatan absorpsi atau jumlah obat yang di absorpsi (Anonim, 2000). Mekanisme penurunan absorpsi antara lain perubahan PH gastrointestinal, terbentuknya khelat atau kompleks yang sukar larut, perubahan inotilitas, dan terjadi malabsorpsi. Interaksi ini dapat dihindarkan atau dikurangi dengan memberikan selang waktu minimum obat,yaitu minimal selisih 2 jam (Ganiswarna, 1995).

2) Distribusi

Hal ini terjadi pada saat yang sama terdapat beberapa obat, sehingga terjadi persaingan terhadap tempat ikatan pada protein plasma. Jenis interaksi ini pada

umumnya berbahaya apabila terjadi peningkatan konsentrasi obat dan menimbulkan efek toksik (Mutschler, 1995).

3) Metabolisme

Pada interaksi ini terjadi persaingan terhadap enzim yang berfungsi untuk biotransformasi obat, khususnya sitokrom P-450. Obat bisa menginduksi enzim pemetabolisme sehingga kadar obat yang terkait kadarnya rendah dalam plasma. Contoh obat penginduksi enzim adalah barbiturat & rifampisin. Sedangkan obat yang menghambat enzim pemetabolisme, maka kadar obat yang terkait akan meningkat. Hal ini bisa meningkatkan toksisitas dari obat tersebut. Obat penghinibisi enzim diantaranya adalah simetidin (Mutschler, 1995).

Setiap reaksi metabolisme dikatalisis oleh beberapa jenis enzim yang berbeda dalam spesifitasnya substratnya dan kemampuannya untuk diinduksi (ditentukan secara genetik). Oleh karena itu, tergantung dari jenis enzim yang diinduksinya, suatu zat penginduksi dapat mempercepat metabolisme beberapa obat tetapi tidak mempengaruhi metabolisme obat-obat yang lain (Ganiswarna, 1995).

4) Ekskresi

Interaksi pada fase ini dapat terjadi karena perubahan harga PH dalam urin atau karena persaingan tempat ikatan pada sistem transport yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif. Senyawa yang menurunkan harga PH (misalnya asida), memperbesar eliminasi basa lemah karena senyawa-senyawa ini berada dalam keadaan terionisasi dan dengan cara yang sama, senyawa-senyawa yang menaikkan PH urin (misalnya natrium hidrogen karbonat) meningkatkan eliminasi asam-asam lemah (Mutschler, 1995).

c. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang adiktif, sinergistik, atau antagonistik (Stockley, 2008). Interaksi farmakodinamik terjadi antara obat-obat yang mempunyai khasiat atau efek samping yang serupa atau berlawanan. Interaksi ini disebabkan oleh kompetisi pada reseptor yang sama, atau terjadi antara obat-obat yang bekerja pada sistem fisiologik yang sama. Interaksi ini biasanya dapat diperkirakan dari pengetahuan tentang farmakologi obat-obat yang berinteraksi (Anonim, 2007).

Menurut Stockley dan Lee (2003) kemungkinan efek yang dapat terjadi pada interaksi farmakodinamik antara lain :

1. Sinergisme atau penambahan efek satu atau lebih obat,
2. Efek antagonisme satu atau lebih obat,
3. Penggantian efek satu atau lebih obat.

Interaksi farmakodinamik yang paling umum terjadi adalah sinergisme antara dua obat yang bekerja pada sistem, organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama. Sebaliknya antagonisme terjadi bila obat yang berinteraksi memiliki efek farmakologi yang berlawanan. Hal ini mengakibatkan pengurangan hasil yang diinginkan dari satu atau lebih obat (Fradgley, 2003).

Mekanisme interaksi dapat berupa (Ganiswarna, 1995) :

1) Interaksi pada reseptor

Merupakan antagonisme antara agonis dan antagonis reseptor yang bersangkutan.

2) Interaksi fisiologik

Pada interaksi ini terjadi peningkatan atau penurunan respon.

3) Perubahan dalam kesetimbangan cairan elektrolis

Hal ini akan mengubah efek obat, terutama yang bekerja pada jantung, transmisi neuromuskuler dan ginjal.

4) Gangguan mekanisme pengambilan amin di ujung syaraf adrenergik.

Penghambat syaraf adrenergik (misalnya guanetidin) diambil oleh ujung syaraf adrenergik dengan mekanisme transport aktif untuk norepinefrin. Mekanisme ini diperlukan agar obat dapat bekerja sebagai antihipertensi. Kerja ini dihambat secara kompetitif oleh amin simpatomimetik misalnya yang ada pada obat flu (fenilefrin, fenil propanol amin, pseudoefedrin), penekan nafsu makan (amfetamin), kokain dan fenotiazin.

5) Interaksi dengan MAO inhibitor

MAO inhibitor menghasilkan akumulasi norepinefrin dalam jumlah besar di ujung syaraf adrenergik. Pada pasien yang memakai MAO inhibitor, jangan mengkonsumsi makanan yang banyak mengandung tiramin (misalnya keju), karena dapat terjadi krisis hipertensi.

Tabel 4. Interaksi Obat Yang Biasa Terjadi Menurut Harrison *et al.*, 2001.

Kelas Obat	Interaksi Obat	Efek
ACE Inhibitor	Antacid	Menurunkan absorpsi obat
	Spironolakton (Aldoktone)	Dengan <i>co-administration</i> , hasilnya meningkatkan level potassium, khususnya pada orang tua dan pasien dengan disfungsi ginjal

Tabel 4. (Lanjutan)

Kelas Obat	Interaksi Obat	Efek
	Lithium	Meningkatkan level lithium
	NSAID	Menurunkan fungsi ginjal
Amiodaron (Cordarone)	β bloker	Menurunkan <i>heart rate</i> dan konduksi atrioventricular node.
	Calcium chanel bloker (diltiazem [Cardizem] dan verapamil (Calan))	Menurunkan <i>heart rate</i> dan konduksi atrioventricular node.
	Digoksin (Lanoxin)	Meningkatkan konsentrasi digoxin, menurunkan <i>heart rate</i> dan konduksi atrioventricular node.
	Quinidine	Meningkatkan konsentrasi quinidine.
	Phenytoin (Dilantin)	Meningkatkan konsentrasi phenytoin, menurunkan konsentrasi amiodarone.
	Prokainamid (Pronestyl)	Meningkatkan konsentrasi prokainamid.
	Theophyline	Meningkatkan konsentrasi theophyline.
	Warfarin (Coumadin)	Meningkatkan INR
β - bloker	Amiodarone, diltiazem, verapamil, propafenon (Rythmol), sotalol (Betapace)	Menurunkan <i>heart rate</i> dan konduksi atrioventricular node.
Digoxin	Amiodarone	Meningkatkan konsentrasi digoxin, Menurunkan <i>heart rate</i> dan konduksi atrioventricular node.
	Antacid	Menurunkan absorpsi digoxin.
	β -bloker	Carvedilol meningkatkan konsentrasi digoxin, menurunkan <i>heart rate</i> dan konduksi atrioventricular node.

Tabel 4. (Lanjutan)

Kelas Obat	Interaksi Obat	Efek
	Cholestyramine (Questran), colestipol (Colestid)	Menurunkan absorpsi digoxin.
	Diltiazem, verapamil	Meningkatkan konsentrasi digoxin, menurunkan <i>heart rate</i> dan konduksi atrioventricular node.
	Omeprazole (Prilosec)	Meningkatkan konsentrasi digoxin.
	Propafenon	Meningkatkan konsentrasi digoxin, menurunkan <i>heart rate</i> dan atrioventricular node.
	Quinidine	Meningkatkan konsentrasi digoxin.
	Rifampin (Rifadin)	Menurunkan konsentrasi digoxin.
	Sotalol	Menurunkan <i>heart rate</i> dan konduksi atrioventricular node.
	Spirolakton	Meningkatkan konsentrasi digoxin.
Warfarin	Amiodaron, antibiotik [termasuk trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim, Septra) dan eritromycin], antidepresants, beta-bloker, cimetidine (Sporanox), ketoconazole (Nizoral), Lovastatin (Mevacor), omeprazole, agen diabetic oral, phenytoin, propafenon, quinidine, quinine, simvastatin (Zocor)	Meningkatkan INR.
	NSAID, aspirin, ticlopidine (Ticlid), clopidogrel (Plavix)	Meningkatkan resiko pendarahan karena mempunyai efek pada fungsi platelet.
	Phenobarbital, rifampin, cholestyramine, carbamazepin (Tegretol), phenytoin, spironolakton, sucralfate (Carafate)	Menurunkan INR.

7. **Penelitian Lain**

Penelitian interaksi obat terhadap 110 rekam medik pasien rawat inap dan 127 resep pasien rawat jalan gagal jantung kongestif di RSUP Dr.Sardjito tahun 2005 menunjukkan bahwa interaksi obat potensial terjadi pada 99 (90%) pasien rawat inap dan 126 (99,26%) pasien rawat jalan. Interaksi yang terjadi diantara ketiga obat utama gagal jantung kongestif berdasarkan level signifikansinya adalah digoksin-furosemid (level signifikansi 1) sebanyak 34 kasus pada pasien rawat inap dan 24 kasus pada pasien rawat jalan , furosemid-ACE *inhibitor* (level signifikansi 3) sebanyak 84 kasus pada pasien rawat inap dan 85 pasien pada rawat jalan, dan digoksin-ACE *inhibitor* (level signifikansi 4) sebanyak 29 kasus pada pasien rawat inap dan 45 kasus pada pasien rawat jalan. Pada penelitian ini interaksi dengan signifikansi 1, 2, dan 3 memiliki insidensi kejadian yang tinggi sehingga pemberian terapi obat dengan kombinasi obat yang mengakibatkan terjadinya interaksi memerlukan monitoring (Yasin *et al.*, 2005).