

***DRUG RELATED PROBLEMS* PADA FARMAKOTERAPI PASIEN
INFARK MIOKARD AKUT DI TIGA RUMAH SAKIT
DI PROPINSI ACEH**

**DRUG RELATED PROBLEMS ON PHARMACOTHERAPY IN ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION PATIENT THREE HOSPITALS
IN ACEH PROVINCE**

M U Z A K K I R



**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2012

***DRUG RELATED PROBLEMS* PADA FARMAKOTERAPI PASIEN
INFARK MIOKARD AKUT DI TIGA RUMAH SAKIT
DI PROPINSI ACEH**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

M U Z A K K I R

kepada

PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2012

***DRUG RELATED PROBLEMS* PADA PASIEN INFARK MIOKARD
AKUT DI TIGA RUMAH SAKIT DI PROPINSI ACEH**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

M U Z A K K I R

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2012

TESIS

DRUG RELATED PROBLEMS PADA FARMAKOTERAPI PASIEN INFARK MIOKARD AKUT DI TIGA RUMAH SAKIT DI PROPINSI ACEH

Disusun dan diajukan oleh

M U Z A K K I R

Nomor Pokok P1503210001

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 31 Juli 2012
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,

Dr. dr. Fatmawaty Badaruddin, M Kes.

Ketua

Ketua Program Studi
Biomedik

Prof. dr.Peter Kabo,Ph.D. MD.,SpJP.

Anggota

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Rosdiana Natsir, M.Sc.,Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Muzakkir

Nomor Mahasiswa : P 1503210001

Program Studi : Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2012

Yang menyatakan

Muzakkir

PRAKATA

Puji serta syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Gagasan yang melatari tajuk permasalahan ini timbul setelah penulis membaca artikel-artikel mengenai *Drug Related Problem* pada pengobatan pasien di berbagai rumah sakit. Disamping itu, adanya informasi mengenai tingginya penderita penyakit jantung koroner di Aceh, menyebabkan penulis mencoba untuk mencari benang merah antara kejadian *Drug Related Problem* dengan farmakoterapi pada pasien infark miokard akut yang di rawat di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh. Terkait permasalahan tersebut, penulis bermaksud menyumbangkan beberapa informasi ilmiah yang dianggap penting

untuk meminimalisasikan permasalahan yang tidak diinginkan terkait dengan penggunaan obat dan efek samping obat pada pengobatan pasien infark miokard akut.

Selama penyusunan tesis ini, banyak kendala yang dihadapi oleh penulis, berkat bantuan berbagai pihak, maka tesis ini dapat diselesaikan. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Ibu Dr. dr. Fatmawaty Badaruddin, M.Kes., sebagai Ketua Komisi Penasihat dan Bapak Prof.dr.Peter Kabo, PhD, MD, SpJP, SpFK, FIHA, FICA, sebagai anggota Komisi Penasihat atas bimbingan dan saran yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan penelitiannya sampai dengan penulisan tesis ini.

Penghargaan dan terima kasih yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada yang terhormat:

1. Bapak. Prof. Dr. dr. Idrus A. Paturusi, Sp.B., Sp.BO. selaku Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Magister.
2. Bapak. Prof. Dr. Ir. Mursalim selaku Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Program Magister.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. Ambo Tuwo, DEA asisten Direktur bidang Akademik Pascasarjana Universitas Hasanuddin
4. Bapak. Prof. Dr. Syamsul Bahri, SH.,MS. selaku asisten Direktur Bidang Administrasi umum dan keuangan Pascasarjana Universitas Hasanuddin
5. Bapak. Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc., Ph.D., selaku asisten Direktur Bidang Kemahasiswaan Pascasarjana Universitas Hasanuddin
6. Ibu. Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D sebagai Ketua Program Studi Biomedik atas segala bimbingan dan dukungan selama mengikuti pendidikan Program Magister.

7. Ibu. Dr. dr. Fatmawaty Badaruddin, M.Kes. sebagai Ketua Konsentrasi Farmakologi Program Studi Biomedik yang telah banyak memberikan bantuan-bantuan mulai pendidikan sampai penyelesaian tesis ini.
8. Bapak. Dr. Dany Suwandy, Ph.D, SpFK, Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS dan Ibu. Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, selaku tim penguji tesis yang telah banyak memberi masukan dan arahan demi penyempurnaan tesis ini.
9. Para dosen dan staf Program Studi Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
10. Ibu dr.Nyak Rinda, MARS selaku Kepala Bidang Penelitian dan Pengembangan RSUZA Banda Aceh, Bapak Muzakkir ZA, SKM, selaku Kepala Penelitian dan Pengembangan RSUCM Aceh Utara, IbuFitriah Selaku Kepala seksi Penunjang Medis Penelitian dan Pengembangan RSUD dr Fauziah Bireuen dan seluruh staf pada tiga rumah sakit tersebut yang tak mungkin penulis sebutkan satu persatu, atas bantuan dan kerjasamanya kepada penulis selama melakukan penelitian.
11. Teristimewa kepada Almarhum Ayahanda (Teuku Sulaiman Ali) dan Almarhumah Ibunda (Rohani Ali) serta Kakanda Teuku Nanda Saifullah, Cutty Rosdiana, Mukhlis Sulaiman, adik Meutia dan Salman, yang tak henti-hentinya memberikan bantuan, perhatian, doa, semangat serta cinta dan kasih sayang yang tak terbalaskan.
12. Seluruh pasien infark miokard akut yang dirawat di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.
13. Rekan-rekan Mahasiswa Biomedik angkatan 2010 yang telah banyak memberi bantuan dan motivasi.

Akhirnya, kepada istri tercinta Muliani Pammu dan anak tersayang Cut Chalifa Chairunnisa, penulis ucapkan terima kasih yang tak terhingga atas kesabaran, pengertian, doa, dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan di Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis sangat menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini masih banyak kekurangan yang terjadi, untuk itu, saran dan kritik yang bersifat konstruktif sangat penulis harapkan demi penyempurnaan penulisan tesis ini.

Semoga tesis ini dapat bermanfaat dan menambah khazanah ilmu pengetahuan.

Makassar, Juli 2012

Muzakkir

ABSTRAK

MUZAKKIR. *Drug Related Problems pada Farmakoterapi Pasien Infark Miokard Akut di Tiga Rumah Sakit Provinsi Aceh. (Dibimbing oleh Fatmawaty Badaruddin dan Peter Kabo).*

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi *Drug Related Problems* pada penatalaksanaan/ farmakoterapi pasien infark miokard di tiga rumah sakit di Provinsi Aceh.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan secara prospektif terhadap suatu populasi terbatas, dengan cara mengumpulkan data pasien infark miokard akut pada tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh, yaitu ; Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin Banda Aceh dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah Bireuen. Kemudian dihitung kejadian *Drug Related Problems* yang terjadi selama periode Maret sampai dengan Mei tahun 2012.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Drug Related Problems* yang terjadi pada farmakoterapi pasien infark miokard pada tiga rumah sakit di propinsi Aceh yaitu ; terapi obat tambahan (100%), reaksi obat yang merugikan/efek samping obat (52.9%), dosis obat terlalu rendah (11.7%) dosis obat terlalu tinggi (5.8%), dan ketidakpatuhan pasien (11.7%). Berdasarkan hasil uji korelasi didapatkan $R= 0,408$, hal ini berarti adanya hubungan antara kejadian *Drug Related Problems* pada farmakoterapi pasien infark miokard akut dengan jumlah jenis obat yang digunakan, usia pasien, jenis kelamin pasien dan *outcome* pasien

Kata kunci : *drug related problems*, farmakoterapi, infark miokard

ABSTRACT

MUZAKKIR. *Drug Related Problems in Pharmacotherapy of Acute myocardial infarction patients in three hospitals in Aceh Province.* (Supervised by Fatmawaty Badaruddin and Peter Kabo).

This study aims to identify *Drug Related Problems* in the management / pharmacotherapy of myocardial infarction patients in three hospitals in the province of Aceh.

This study is an observational study conducted prospectively on a limited population, by collecting data of patients with acute myocardial infarction three general hospitals in the province, namely; Cut Meutia General Hospital, North Aceh, Zainal Abidin Hospital in Banda Aceh and Houses Regional Public Hospital dr. Fauziah Bireuen. Then calculated the incidence of *Drug Related Problems* that occur during the period March to May 2012.

The results showed that the *Drug Related Problems* that occur in the pharmacotherapy of myocardial infarction patients at three hospitals in the province, namely; additional drug therapy (100%), adverse drug reactions / side effects of drugs (52.9%), drug dose is too low (7.11 %) the drug dose is too high (5.8%), and non-patients (11.7%). Based on test results obtained correlation $R= 0.408$, this means that the relationship between the incidence of *Drug Related Problems* in the pharmacotherapy of acute myocardial infarction patients with the type of drugs used, patient age, patient gender and patient outcome.

Key words: *drug related problems*, pharmacotherapy, myocardial

Infarction.

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Pengajuan	ii
Halaman Pengesahan.....	iii
Prakata.....	v
Abstrak.....	viii
Daftar Isi.....	x
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Gambar.....	xiv
Daftar Lampiran.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Infark Miokard	
1. Definisi	9
2. Tipe Dasar Infark Miokard Akut	9
3. Tanda dan Gejala	10
4. Patofisiologi	12
5. Faktor Risiko	14
6. Diagnosis Infark Miokard	14
7. Tata Laksana Pengobatan Pasien Infark Miokard Akut ...	17
B. Farmakoterapi Infark Miokard	
1. Nitrat	25
2. Beta blockers	27
3. <i>Angiotensin-Converting Enzyme</i> (ACE) inhibitor	35
4. Kalsium Channel Blockers	41
5. Inhibitor Siklo-Oksigenase (COX)	43
6. Antikoagulan / antitrombotik	46
7. Antagonis Reseptor Adenosin Diphospat	52
8. Aldosteron Antagonis	56
9. Statin	58
10. Fibrinolitik/ Trombolitik	60
11. Morfin	63
C. <i>Drug - Related Problems</i> (DRPs)	64
D. Kerangka Konseptual	69
E. Definisi Operasional	70

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian	72
B. Waktu dan Tempat Penelitian	72

C. Populasi dan Sampel	73
D. Prosedur Penelitian	74
E. Analisis Data	75
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	77
B. Pembahasan	81
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	98
B. Saran	98
DAFTAR PUSTAKA	100

DAFTAR TABEL

nomor	halaman
1. Jenis- jenis DRPs dan penyebabnya	65
2. Persentase <i>Drug Related Problems</i> pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah umum sakit di propinsi Aceh.....	80
3. Hubungan antara kejadian DRPs dan jumlah jenis obat yang diberikan kepada pasien.....	89
4. Hubungan antara antara kejadian DRPs dengan jenis kelamin pasien.....	90
5. Hubungan antara kejadian antara Kejadian DRPs dengan Usia Pasien.....	91
6. Hubungan antara kejadian DRPs dengan jumlah jenis obat, usia, jenis kelamin dan outcome pasien... ..	92

DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
1. Diagram persentase faktor resiko pada pasien infark miokard akut di tiga rumah umum sakit di propinsi Aceh.....	93
2. Diagram persentase <i>Drug Related Problems</i> pada pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umu di propinsi Aceh	95
3. Diagram persentase jenis obat yang di gunakan pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umu di propinsi Aceh.....	96

DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Deskripsi data pasien infark miokard	109
2. Perhitungan persentase faktor resiko, obat, Drug Related Problems dan outcome klinik pasien.....	110
3. Hasil Uji Korelasi	112
4. Curriculum Vitae 	114

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADP	Adenosin Diphospat
ADRs	Adverse Drug Reaction
AHA	American Heart Association
APTS	Agina Pektoris Tak Stabil
BCDSP	Boston Collaborative Drug Surveillance Programe
BNP	Brain Natriuretic Peptide
Ca	Calsium
cABGs	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	Coronary Acute Sindrome
CCB	Calcium Channel Blocker
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management, and Avoidance
CI	Confidence Interval
CK	Creatine Kiniase

CKMB	Creatine Kiniase Myocardial Band
CLARITY	Clopidogrel as adjunctive Reperfusion Therapy
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
CURE	Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Event
dl	desi liter
DPH	Diphenhydramine Hydrochloride
DRPs	Drug Related Problems
Echo	Echocardiography
EKG	Elektrokardiografi
ESC	European of Society of Cardiology
ESSENCE	Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin In Non-Q Wave Coronary Events.
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
GFR	Glomerulus Filtrasi
GP	Glikoprotein
HF	Heart Failure
HR	Hazard Rasio
IABP	Intra-Aortic Balloon Counterpulsation
ICCU	Intensive Cardiovasculer Care Unit
ISDN	IsoSorbid DiNitrat

IDIS	Independent Drug Information Service
IMA	Infark Miokard Akut
IV	Intravena
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
LV	Left Ventricular
Mg	mili gram
MI	Myocard Infarction
mV	mili volt
NaCl	Natrium Clorida
NSTEMI	Non ST-Segmen Elevasi Miokard Infark
NTT	Number Needed to Treat
O2	Oksigen
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
RV	Right Ventricle
SK	Subkutan
SKA	Sindrom Koroner Akut

SSP	Sistem Saraf Pusat
STEMI	ST-Segmen Elevasi Miokard Infark
TD	Tekanan Darah
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
tPA	Tissue Plasminogen Aktivator
UA	Unstable Angina
UFH	Unfractionated Heparin
UGD	Unit Gawat Darurat
β	Beta
%	Persen
β -bloker	Penyekat beta

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular atau penyakit jantung adalah penyakit yang melibatkan jantung atau pembuluh darah/ arteri dan vena (Maton, Anthea, 1993). Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan spektrum klinis yang mencakup angina tidak stabil, Infark Miokard Akut (IMA) tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI) dan infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI). Keluhan utama SKA adalah nyeri dada, dan digolongkan lagi berdasarkan ada tidaknya elevasi segmen ST pada gambaran EKG (Elektrokardiografi). Diagnosis awal SKA tanpa elevasi segmen ST digolongkan lagi berdasarkan hasil pemeriksaan enzim jantung, yaitu troponin. Jika troponin positif, diagnosis adalah infark miokard akut tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI), dan jika negatif, diagnosis adalah angina tidak stabil (Myrtha R., 2011). Infark miokard akut dapat didefinisikan dari beberapa perspektif yang berbeda terkait dengan klinis, elektrokardiografi (EKG), biokimia, dan karakteristik patologis (Werf de F V dkk., 2008). Infark miokard akut adalah kerusakan jaringan miokard akibat iskemia hebat yang terjadi secara tiba-tiba. Kejadian ini berhubungan erat dengan adanya trombus yang terbentuk akibat rupturnya plak ateroma, selama berlangsungnya proses agregasi, platelet melepaskan banyak *Adenosin Diphosphat* (ADP), tromboksan A₂ dan serotonin ketiga substansi ini akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah koroner yang aterosklerotik. Apabila keadaan ini mengakibatkan oklusi serius pada arteri koroner, maka dapat terjadi infark miokard (Kabo P., 2010).

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian terbesar di seluruh dunia, meskipun selama dua dekade terakhir, tingkat kematian penyakit kardiovaskular telah menurun pada negara berpendapatan tinggi, tetapi meningkat cepat pada tingkat yang menakjubkan pada negara-negara yang berpenghasilan rendah dan menengah. Lebih dari 17 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular pada tahun 2008 (Mendis dkk., 2011). Diperkirakan bahwa lebih dari 16 juta orang Amerika memiliki penyakit arteri koroner dan 8 juta orang menderita infark miokard. Setiap tahun sekitar 1 juta orang akan memiliki infark miokard baru. Di Amerika Serikat juga dilaporkan bahwa setiap menit ada satu orang meninggal akibat penyakit jantung koroner. Di Indonesia juga dilaporkan hal yang sama atau hampir sama (Kabo P, 2010). Di Aceh, menurut data Riskesdas (Riset kesehatan dasar) Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2007 menyatakan bahwa penderita penyakit jantung di Aceh sekitar 13 % lebih tinggi dibandingkan angka rata-rata nasional yaitu 7,2 % (<http://www.rakyataceh>).

Infark miokard menyebabkan kematian dan morbiditas yang sangat signifikan, merupakan permasalahan yang harus segera diatasi (Chan D dkk., 2010). Selama pasien infark miokard dirawat di rumah sakit tidak terlepas dari penggunaan obat-obatan. Penggunaan obat-obatan haruslah secara hati-hati dan rasional karena adanya efek samping obat yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, farmakoterapi yang rasional sangat diperlukan oleh pasien infark miokard selama menjalani pengobatan di rumah sakit. Penggunaan obat dikatakan rasional jika obat digunakan sesuai indikasi, kondisi pasien dan pemilihan obat yang tepat (jenis, sediaan, dosis, rute, waktu dan lama pemberian), mempertimbangkan manfaat dan risiko serta harganya yang terjangkau bagi pasien tersebut (Aslam dkk., 2007 ; World Health Organization., 2003 : Farizal, 2011). Tujuan dari farmakoterapi pasien

yaitu untuk meningkatkan kualitas atau mempertahankan hidup pasien. Hal ini dilakukan dengan cara mengobati pasien, mengurangi atau meniadakan gejala sakit, menghentikan atau memperlambat proses penyakit serta mencegah penyakit atau gejala. Namun ada hal-hal yang tidak dapat disangkal dalam pemberian obat yaitu kemungkinan terjadinya hasil pengobatan tidak seperti yang diharapkan, karena disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya *Drug Related Problems* (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation, 2003 ; Muhlis, 2008 : Farizal, 2011).

Meningkatnya mortalitas dan morbiditas yang diakibatkan oleh obat merupakan masalah penting dan membutuhkan perhatian mendesak. Berdasarkan data dari program riset *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) menemukan bahwa di antara 26.462 pasien perawatan medis 24 atau 0.9% per 1000 pasien meninggal akibat obat, atau penggunaan obat. Sementara itu, tahun 1997 di Amerika tercatat 140.000 kematian dan 1 juta pasien dirawat di rumah sakit karena *Drug Related Problems* (DRPs) dari obat yang diresepkan. Penyebab paling utama dari keadaan tersebut adalah 21,6% penyakit jantung iskemik, 9,9% kasus keracunan akut dan yang paling menarik adalah masalah DRPs sebanyak 8,8% (Cipolle dkk., 1998). Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Ghose pada tahun 1980, di Cumberland Infirmary Carlisle Inggris, yang dilakukan pada salah satu unit perawatan umum menemukan 8,8% kejadian *Drug Related Problems* sebesar 93% pada pasien darurat. Berdasarkan data penelitian *Minnesota Pharmaceutical Care Project* yang dilakukan selama tiga tahun terhadap 9.399 pasien, dan dari jumlah 5.544 kasus *Drug Related Problems* yang terjadi sebesar 23% dari yang membutuhkan terapi obat tambahan, 15% diidentifikasi pada pasien yang menerima salah obat, 8% karena obat tanpa indikasi yang valid, 6% diantaranya karena dosis

yang terlalu tinggi dan dosis yang terlalu rendah 16%, sedangkan penyebab umum lainnya *Adverse Drug Reaction* (ADRs) sebanyak 21% (Cipolle dkk., 1998). Kemudian, dari hasil riset *A Referral Based Pharmacist Conducted Management Program* pada 1 juli 2001 sampai 29 maret 2002, dari 271 pasien terdapat 80 kasus DRPs. Kategori salah obat sebanyak 18% setelah kategori membutuhkan obat tetapi tidak menerimanya sebanyak 20% (Triller dkk., 2003).

Pasien dengan terapi regimen yang kompleks meningkatkan risiko interaksi obat dengan obat, obat dengan makanan, dan toksisitas obat karena ketidaktaatan minum obat. *Drug Related Problems* yang terjadi akan berpengaruh terhadap angka kesakitan pasien, dan juga akan meningkatkan biaya kesehatan pasien (Kaplan dkk., 1994).

Berdasarkan uraian latar belakang, maka perlu dilakukan penelitian mengenai *Drug Related Problems* pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit di propinsi Aceh. Untuk mencapai tujuan penelitian, maka perlu dilakukan identifikasi jenis *Drug Related Problems* yang terjadi pada pengobatan pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh, menghitung persentase kejadian masing-masing *Drug Related Problems* tersebut dalam pengobatan pasien infark miokard akut, dan mencari hubungan kejadian *Drug Related Problems* secara statistik terhadap, jumlah jenis obat, jenis kelamin, usia dan *out come* pasien pada pengobatan pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit di propinsi Aceh.

B. Rumusan Masalah

Adapun masalah-masalah yang ingin diketahui dari penelitian ini, yaitu :

1. Jenis *Drug Related Problems* apa yang terjadi pada pengobatan pasien infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah ?.
2. Berapa persentase kejadian masing-masing *Drug Related Problems* tersebut, dalam pengobatan pasien infark miokard di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah ?.
3. Bagaimana hubungan kejadian *Drug Related Problems* secara statistik terhadap jumlah jenis obat, jenis kelamin, usia, dan *out come* pasien pada pengobatan pasien infark miokard di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah ?.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengidentifikasi *Drug Related Problems* pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui adanya terapi obat tambahan.
- b. Untuk mengetahui adanya terapi obat yang tidak perlu.
- c. Untuk mengetahui adanya salah obat.
- d. Untuk mengetahui adanya dosis terlalu rendah.
- e. Untuk mengetahui adanya reaksi obat yang merugikan.
- f. Untuk mengetahui adanya dosis terlalu tinggi.

g. Untuk mengetahui adanya ketidakpatuhan/kepatuhan pasien.

Untuk mencapai tujuan-tujuan khusus tersebut, diperlukan data- data penunjang seperti persentase pasien infark miokard berdasarkan jenis kelamin, persentase faktor risiko, persentase pasien yang menggunakan jenis obat, persentase kejadian *Drug Related Problems* dan persentase *outcome* klinik pasien.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu :

1. Bidang Keilmuan

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang kejadian *Drug Related Problems* pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah.
- b. Mendapatkan informasi tentang jumlah persentase kejadian masing-masing *Drug Related Problems* dalam pengobatan pasien infark miokard, dan hubungan *Drug Related Problems* secara statistik terhadap, jumlah jenis obat, jenis kelamin, usia dan *out come* pasien infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah.

2. Dokter

Dapat memberikan informasi kepada dokter, khususnya kepada Dokter Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah yang berkerja di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum

Daerah dr. Fauziah, tentang kejadian *Drug Related Problems* pada pengobatan pasien infark miokard akut pada tiga rumah sakit tersebut.

3. Peneliti

Menambah wawasan tentang farmakoterapi pada pasien infark miokard akut yang berhubungan dengan *Drug-Related Problems*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infark Miokard

1. Definisi

Infark miokard (IM) atau miokard infark akut (IMA), umumnya dikenal sebagai serangan jantung, merupakan hasil dari gangguan suplai darah ke suatu bagian dari jantung yang menyebabkan sel-sel jantung mati. Hal yang paling sering disebabkan oleh oklusi (penyumbatan) dari arteri koroner setelah pecahnya plak aterosklerosis yang merupakan koleksi stabil dari lipid (kolesterol dan asam lemak) dan sel darah putih (terutama makrofag) pada dinding suatu arteri, yang dihasilkan adalah iskemia (pembatasan pasokan darah) dan kekurangan oksigen, jika tidak segera ditangani dapat menyebabkan kerusakan atau kematian (infark) jaringan otot jantung (miokardium) (Mallinson T., 2010).

2. Tipe Dasar Infark Miokard Akut

Ada dua tipe dasar infark miokard akut, yaitu : transmural dan *Sub-endokardial*. 1) IMA transmural terkait dengan aterosklerosis melibatkan arteri koroner utama, *sub-classified* pada anterior, posterior, inferior, lateral atau septum. Infark transmural melalui memperpanjang seluruh ketebalan otot jantung dan biasanya hasil dari oklusi komplit dari suplai darah pada daerah tersebut. IMA *Sub-endokardial*, melibatkan area kecil di dinding *sub-endokardial* dari ventrikel kiri, septum ventrikel, atau otot papiler. Infark *sub-endokardial* dianggap akibat dari

menurun suplai darah secara lokal, mungkin dari penyempitan arteri koroner (Reznik AG., 2010).

Dalam konteks klinis, infark miokard dikelompokkan menjadi ST-segmen Elevasi Miokard Infark (STEMI) dan Non ST-segmen Elevasi Miokard Infark (Non-STEMI) (Moe KT dan Wong P., 2010). Gambaran EKG pada STEMI terlihat adanya gelombang Q patologis pada EKG; seperti manifestasi EKG terlihat kurang umum pada pasien dengan NSTEMI. Keberadaan gelombang T biasanya menunjukkan transmural Infark Miokard (IM). Non-Q-gelombang IM, yang terutama terlihat pada NSTEMI, adalah terbatas pada miokardium sub-endokardial (Dipiro dkk., 2008).

3. Tanda dan Gejala

Infark miokardium merupakan nekrosis miokard akibat gangguan aliran darah ke otot jantung. Secara klinis sangat mencemaskan karena sering berupa serangan mendadak umumnya pada pria 35-55 tahun, tanpa gejala pendahuluan. Infark miokard biasanya disebabkan oleh trombus arteri koroner; prosesnya mula-mula berawal dari rupturnya plak yang kemudian diikuti oleh pembentukan trombus oleh trombosit. Lokasi dan luasnya infark miokard tergantung pada jenis arteri yang oklusi dan aliran darah kolateral. Serangan infark miokard biasanya akut, dengan rasa sakit seperti angina, tetapi tidak seperti angina yang biasa, terdapat rasa penekanan yang luar biasa pada dada atau perasaan akan datangnya kematian. Bila pasien sebelumnya pernah mendapat serangan angina, maka ia tahu bahwa sesuatu yang berbeda dari serangan angina sebelumnya (Santoso M, dan Setiawan T., 2005; Djohan T. B A., 2004).

Timbulnya gejala pada infark miokard biasanya bertahap, selama beberapa menit, dan jarang seketika (National Heart., 2006). Nyeri dada (angina) adalah

gejala yang paling umum dari infark miokard akut dan sering digambarkan sebagai perasaan sesak, dada terasa tertekan, atau meremas. Gejala dari infark miokard akut seperti nyeri dada tiba-tiba, biasanya menjalar ke lengan kiri atau sisi kiri leher, sesak napas, mual, muntah, jantung berdebar, berkeringat dan kecemasan (Mallinson T., 2010). Wanita mungkin mengalami gejala yang khas lebih sedikit daripada pria, paling sering sesak napas, kelemahan, perasaan gangguan pencernaan dan kelelahan. Sekitar seperempat dari semua infark miokard adalah "*silent*", yaitu tanpa nyeri dada atau gejala lain (Kosuge M dkk., 2006). Sesak napas (*dyspnea*) terjadi ketika kerusakan jantung membatasi keluaran dari ventrikel kiri, menyebabkan kegagalan ventrikel kiri dan konsekuensi edema paru. Gejala lain termasuk diaforesis (bentuk berlebihan berkeringat), kelemahan, pusing, mual, muntah dan jantung berdebar. Gejala-gejala ini mungkin disebabkan oleh gelombang besar dari katekolamin dari sistem saraf simpatik (Mallinson., T 2010).

Seiring dengan penimbunan plak yang akan mempersempit arteri koroner, akan menyebabkan jantung kurang menerima pasokan darah. Akhirnya, aliran darah berkurang dapat menyebabkan nyeri dada (angina), napas pendek atau gejala lainnya dari penyakit arteri koroner. Sebuah penyumbatan yang parah dapat menyebabkan serangan jantung (Mayo Clinic., 2010).

4. Patofisiologi

Infark miokard akut merupakan bagian dari spektrum sindrom koroner akut, yang terdiri dari non-ST-segmen Elevasi Miokard Infark dan ST-Elevasi Miokard Infark, yang paling sering (tetapi tidak selalu) (Moe KT dan Wong P., 2010). Hal yang paling umum memicu adalah gangguan dari plak aterosklerosis pada arteri koroner epicardial, yang menyebabkan pembekuan kaskade, kadang-kadang

menyebabkan oklusi total arteri. (Tsujita K dkk., 2010 ; Dohi T dan Daida H., 2010). Aterosklerosis adalah penumpukan bertahap plak kolesterol pada di dinding arteri koroner, biasanya selama puluhan tahun (Woollard KJ dan Geissmann F., 2010). Penyimpangan pembuluh darah yang terlihat pada angiografi arteri mencerminkan penyempitan lumen sebagai akibat dari aterosklerosis (Spaan J dkk., 2008). Plak dapat menjadi tidak stabil, pecah, dan tambah mempromosikan trombus (bekuan darah) yang menyumbat arteri, hal ini dapat terjadi dalam hitungan menit. Ketika pecahnya plak cukup parah terjadi pada pembuluh darah koroner, hal itu menyebabkan infark miokard (nekrosis miokardium hilir) (Tsujita K dkk., 2010 ; Dohi T dan Daida H., 2010).

Jika aliran darah terganggu ke jantung berlangsung cukup lama, memicu sebuah proses yang disebut kaskade iskemik, dalam wilayah arteri koroner tersumbat sel jantung mati (terutama melalui nekrosis) dan tidak tumbuh kembali. Sebuah kolagen parut terbentuk di tempatnya. Studi terbaru menunjukkan bahwa bentuk lain dari kematian sel yang disebut apoptosis juga berperan dalam proses kerusakan jaringan setelah infark miokard. Akibatnya, jantung pasien akan rusak secara permanen. Parut jaringan miokard ini menempatkan pasien pada risiko aritmia berpotensi mengancam kehidupan, dan dapat mengakibatkan pembentukan aneurisma ventrikel yang dapat pecah dengan konsekuensi menjadi buruk. Jaringan jantung yang terluka melakukan impuls listrik lebih lambat dari jaringan jantung normal. Perbedaan kecepatan konduksi antara jaringan yang terluka dan tidak terluka dapat memicu masuknya kembali atau umpan balik yang diyakini menjadi penyebab aritmia yang banyak mematikan. Yang paling serius dari aritmia adalah fibrilasi ventrikel (V-fib / VF), irama jantung yang sangat cepat dan kacau tersebut adalah penyebab utama kematian serangan jantung mendadak. Aritmia lain yang

mengancam jiwa adalah ventrikel takikardi (V-Tach / VT), yang mungkin menyebabkan kematian jantung mendadak. Namun, takikardia ventrikel biasanya menghasilkan detak jantung yang cepat yang mencegah jantung memompa darah secara efektif. Curah jantung dan tekanan darah bisa jatuh ke tingkat berbahaya, yang dapat menyebabkan untuk lebih iskemia koroner dan perluasan infark (Krijnen PA dkk., 2002).

5. Faktor Risiko

Studi INTeRHeART menilai pentingnya faktor-faktor risiko untuk penyakit arteri koroner di seluruh dunia (Yusuf S., dkk, 2004). Ada sembilan faktor risiko diukur dan dimodifikasi berpotensi, menyumbang lebih dari 90% dari proporsi risiko untuk infark miokard akut. Faktor-faktor risiko tersebut seperti ; merokok, riwayat hipertensi atau diabetes, rasio pinggang pinggul, pola diet, aktivitas fisik, konsumsi alkohol, apolipoproteins darah dan faktor psikososial diidentifikasi sebagai faktor risiko utama. Faktor-faktor risiko berbeda pada pria dan wanita di seluruh wilayah menurut geografis dan kelompok etnis. Studi *British Heart Regional* juga menemukan bahwa merokok, tekanan darah dan kolesterol merupakan faktor risiko utama, yaitu sebesar 90% risiko timbulnya PJK (Jonathan R., dkk, 2003). Di seluruh dunia, dua faktor risiko yang paling penting dimodifikasi kardiovaskular yaitu merokok dan abnormal lipid. Hipertensi, diabetes, faktor psikososial dan obesitas perut, tetapi efek relatif bervariasi di berbagai wilayah dunia (SIGN, 2007).

6. Diagnosis Infark Miokard

Diagnosis infark miokard dapat dibuat setelah menilai keluhan pasien dan status fisik. Perubahan EKG, angiogram koroner dan tingkat penanda jantung untuk

membantu mengkonfirmasi diagnosis. EKG memberikan petunjuk berharga untuk mengidentifikasi lokasi kerusakan miokard sedangkan angiogram koroner memungkinkan visualisasi penyempitan atau hambatan dalam pembuluh jantung. Pada otopsi, seorang ahli patologi dapat mendiagnosa infark miokard berdasarkan temuan *anatomopathological* (Fenton DE dkk., 2006).

Rontgen dada dan tes darah rutin dapat menunjukkan komplikasi atau penyebab pengendapan dan sering dilakukan pada saat gawat darurat. Kelainan gerak baru pada daerah dinding pada ekokardiogram juga sugestif dari infark miokard (Fenton DE dkk., 2006). Pada pasien yang gejalanya telah stabil dapat ditangani pada saat evaluasi, Teknesium (^{99m}Tc) Sestamibi (yaitu "*MIBI scan*") atau thallium-201 klorida dapat digunakan dalam kedokteran nuklir untuk memvisualisasikan bidang berkurangnya aliran darah dalam hubungannya dengan stres fisiologis atau farmokologi (Fenton DE dkk., 2006 ; HEART SCAN., 2006). Talium juga dapat digunakan untuk menentukan kelangsungan hidup jaringan, membedakan apakah non-fungsional miokardium sebenarnya mati atau hanya dalam keadaan dari hibernasi (Skoufis E dan McGhie Al., 1998). Kriteria yang dirumuskan oleh WHO pada tahun 1979 telah lama digunakan untuk mendiagnosa infark miokard, seorang pasien didiagnosis dengan infark miokard jika terdapat dua atau tiga kriteria berikut (Anonymous., 1979).

1. Riwayat klinis nyeri dada jenis iskemik yang berlangsung selama lebih dari 20 menit.
2. Perubahan EKG.
3. Naik dan turun serum biomarker jantung seperti kreatin kinase-MB fraksi dan troponin.

Kriteria WHO yang disempurnakan pada tahun 2000 untuk memberikan keunggulan lebih pada biomarker jantung (Alpert dkk., 2000). Menurut pedoman baru, troponin jantung meningkat disertai salah satu gejala yang khas, gelombang Q patologis, ST elevasi atau depresi, atau intervensi koroner merupakan diagnostik infark miokard.

Secara klinis, untuk mendiagnosis infark miokard diperlukan 2 (dua) dari 3 (tiga) kriteria sebagai berikut :

1. Terdapat riwayat klinis : perasaan tertekan dan nyeri pada dada (ulu hati), selama 30 menit atau lebih.
2. Perubahan gambaran ECG : segmen ST elevasi lebih dari 0,2 mV paling sedikit 2 (dua) *precordial leads*, depresi segmen ST lebih besar dari 0,1 mV paling sedikit 2 (dua) *leads*, ketidaknormalan gelombang Q atau inversi gelombang T paling sedikit 2 (dua) *leads*.
3. Peningkatan konsentrasi serum kreatinin kinase 2 (dua) kali lebih besar dari nilai normal pada pemeriksaan laboratorium.(Kinjo K dkk., 2003).

7. Tata Laksana Pengobatan Pasien Infark Miokard Akut

a. Tata laksana di rumah sakit (Instalasi Gawat Darurat).

Pasien yang tiba di unit gawat darurat harus segera dievaluasi karena berpacu dengan waktu dan bila makin cepat tindakan reperfusi dilakukan hasilnya akan lebih baik. Tujuannya adalah mencegah terjadinya infark miokard ataupun membatasi luasnya infark dan mempertahankan fungsi jantung. Manajemen yang dilakukan adalah sebagai berikut :

Dalam 10 menit pertama harus selesai dilaksanakan adalah:

- a) Pemeriksaan klinis dan penilaian rekaman EKG 12 sadapan.

- b) Pemeriksaan enzim jantung CK/CKMB atau CKMB/ctnt.
- c) Pemberian O₂, infus NaCl 0,9% atau Dekstrosa 5%.
- d) Pemasangan monitoring EKG secara kontiniu.
- e) Pemberian obat:
 - 1) Nitrat sublingual/transdermal/nitroglicerina intravena titrasi (kontraindikasi bila TD sistolik < 90 mmhg), bradikardia (< 50 kali/menit), takikardia.
 - 2) Aspirin 160-325 mg : bila alergi/tidak responsif diganti dengan dipiridamol, tiklopidin atau klopidoqrel.
 - 3) Mengatasi nyeri: morfin 2,5 mg (2-4 mg) intravena, dapat diulang tiap 5 menit sampai dosis total 20 mg atau petidin 25-50 mg intravena atau tramadol 25-50 mg intravena (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik., 2006).
- b. Tata laksana pasien infark miokard akut STEMI

Tata laksana pasien infark miokard akut STEMI secara umum menurut Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik yang di terbitkan pada tahun 2006 yaitu :

- 1. Pemasangan infus intravena: dekstrosa 5% atau NaCl 0,9%.
- 2. Pemantauan tanda vital: setiap ½ jam sampai stabil, kemudian tiap 4 jam atau sesuai dengan kebutuhan, catat jika frekuensi jantung < 60 kali/mnt atau > 110 kali/mnt; tekanan darah < 90 mmHg atau > 150 mmHg; frekuensi nafas < 8 kali/mnt atau > 22 kali/mnt.
- 3. Aktifitas istirahat di tempat tidur dengan kursi *commode* di samping tempat tidur dan mobilisasi sesuai toleransi setelah 12 jam.
- 4. Diet: puasa sampai bebas nyeri, kemudian diet cair. Selanjutnya diet jantung (kompleks karbohidrat 50-55% dari kalori, *monounsaturated* dan *unsaturated fats*

< 30% dari kalori), termasuk makanan tinggi kalium (sayur, buah), magnesium (sayuran hijau, makanan laut) dan serat (buah segar, sayur, sereal).

5. Medika mentosa :

- a. Oksigen nasal mulai 2 l/mnt: dalam 2-3 jam pertama; dilanjutkan jika saturasi oksigen arteri rendah (< 90%).
- b. Mengatasi rasa nyeri: Morfin 2,5 mg (2-4 mg) intravena, dapat diulang tiap lima menit sampai dosis total 20 mg, atau Petidin 25-50 mg intravena, atau Tramadol 25-50 mg intravena. Nitrat sublingual/patch, intravena jika nyeri berulang dan berkepanjangan.

6. Terapi reperfusi (trombolitik) streptokinase atau tPa:

- a. Tujuan: *door to needle time* < 30 menit, *door to dilatation* < 60 mnt.
- b. Rekomendasi:
 - a) Elevasi ST > 0,1 mV pada dua atau lebih sadapan ekstremitas berdampingan atau > 0,2 mV pada dua atau lebih sadapan prekordial berdampingan, waktu mulai nyeri dada sampai terapi < 12 jam, usia < 75 tahun; Blok cabang berkas (BBB) dan anamnesis dicurigai infark miokard akut.
 - b) Dosis obat-obat trombolitik:
 - c) Streptokinase: 1,5 juta UI dalam 1 jam; Aktivator plasminogen jaringan (tPA): bolus 15 mg, dilanjutkan 0,75 mg/kgBB (maksimal 50 mg) dalam jam pertama dan 0,5 mg/kgBB (maksimal 35 mg) dalam 60 menit.

7. Antitrombotik :

- a. Aspirin (160-325 mg hisap atau telan)
- b. Heparin direkomendasi pada:

- a) Pasien yang menjalani terapi revaskularisasi perkutan atau bedah.
- b) Diberikan intravena pada pasien yang menjalani terapi reperfusi dengan alteplase: dosis yang direkomendasikan 70 UI/kgBB bolus pada saat mulai infus alteplase, dilanjutkan lebih dari 48 jam terbatas hanya pada pasien dengan risiko tinggi terjadi tromboemboli sistemik atau vena.
- c) Diberikan intravena pada infark non-Q.
- d) Diberikan subkutan (SK) 2 x 7500 UI (heparin intravena merupakan trombolitik yang tidak ada kontraindikasi heparin). Pada pasien fibrilasi atrial, riwayat emboli, atau diketahui ada trombus di ventrikel kiri.
- e) Diberikan intravena pada pasien yang mendapat terapi obat-obat trombolitik non-selektif (streptokinase, anistreplase, urokinase) yang merupakan risiko tinggi terjadinya emboli sistemik seperti di atas.
Keterangan: heparin direkomendasikan ditunda sampai 4 jam dan pada saat itu diperiksa aPTT. Heparin mulai diberikan jika aPTT < 2 kali kontrol (sekitar 70 detik), kemudian infus dipertahankan dengan target aPTT 1,5-2 kali kontrol (infus awal sekitar 1000 UI/jam). Setelah 48 jam dapat dipertimbangkan diganti heparin subkutan, warfarin, atau aspirin saja.

8. Mengatasi rasa takut dan cemas: diazepam 3 x 2-5 mg oral atau intravena

9. Obat pelunak tinja: laktulosa (laksadin) 2 x 15 ml.

10. Terapi tambahan: Penyekat beta; jika tidak ada kontraindikasi. Penghambat ACE terutama pada: IMA luas atau anterior, gagal jantung tanpa hipotensi, riwayat infark miokard. Antagonis kalsium: diltiazem pada IMA non-Q (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006).

c. Pengobatan pasien infark miokard NSTEMI berisiko rendah

1. Anti platelet

Jika aspirin intoleransi dan klopidogrel tidak memungkinkan, maka dapat direkomendasikan ticlopidin 250 mg.

2. Nitrat

Tablet sublingual atau spray atau IV kontraindikasi pada pasien yang menerima sildenafil dalam 24 jam ke belakang.

3. β -bloker oral (jika tidak kontra indikasi)

4. antagonis kalsium non-dihidropiridin jika sukar untuk meneruskan pengobatan yang terdahulu.

5. Senyawa penurun lipid.

Inhibitor HMG-CoA reduktase & diet LDL-c > 2.6 mmol/L (100 mg/dL) dimulai dalam 24-96 jam setelah masuk RS. Dilanjutkan pada saat keluar RS. Fibrat atau niasin jika HDL-c < 1 mmol/L (40 mg/dL) muncul sendiri atau dalam kombinasi dengan abnormalitas lipid lain.

6. Heparin

(tidak dilanjutkan jika diagnosa enzim kardiak sekunder normal) test stress direkomendasikan meskipun selama berada di RS atau dalam 72 jam.

Kemudian dilakukan *follow-up* dalam 2 sampai dengan 6 minggu.

d. Pengobatan Pasien infark miokard NSTEMI Berisiko Tinggi

a) Istirahat di kasur dengan monitoring EKG.

b) Suplemen oksigen untuk mempertahankan kejenuhan O₂ > 90%.

Obat-obat yang digunakan :

1. Nitrat

a) Tablet sublingual atau spray (max 3 dosis).

b) Jika sakit tidak berkurang, lanjutkan dengan pemakaian IV.

- c) Nitrogliserin IV lazimnya diganti dengan nitrat oral dalam 24 jam periode bebas sakit.
- d) Regimen dosis oral seharusnya memiliki interval bebas nitrat untuk mencegah berkembangnya toleransi.
- e) Kontraindikasi pada pasien yang menerima sildenafil dalam 24 jam yang lalu.

2. β -bloker

- a) Direkomendasikan jika tidak ada kontraindikasi.
- b) Jika saki dada berlanjut, gunakan dosis pertama IV yang diikuti dengan tablet oral.
- c) Semua β -bloker itu keefektifannya sama, tetapi β -bloker tanpa aktivitas simpatomimetik intrinsik lebih disukai.

3. Morfin sulfat

- a) Direkomendasikan jika sakit tidak kurang dengan terapi anti iskemia yang cukup dan jika terdapat *kongesti pulmonary* atau agitasi parah.
- b) Dapat digunakan dengan nitrat selama tekanan darah dimonitor.
- c) Dosis 1-5 mg IV setiap 5-30 menit jika diperlukan.
- d) Perlu diberikan juga obat anti muntah.
- e) Penggunaan disertai perhatian jika terjadi hipotensi pada penggunaan awal nitrat.

4. Heparin

Heparin bobot molekul rendah (LMWH = *low molecular weight heparin*) secara subkutan atau heparin tidak terfraksinasi (UFH = *unfractionated heparin*) secara IV dapat ditambahkan sebagai terapi antiplatelet.

5. Antagonis GP IIb/IIIa

Penggunaannya direkomendasikan sebagai tambahan aspirin & UFH pada pasien dengan iskemia berlanjut atau dengan risiko tinggi lainnya & untuk pasien yang intervensi koroner percutaneous direncanakan.

6. Senyawa menurunkan lipid

a) *Inhibitor HMG-CoA reduktase* & diet untuk LDL-c > 2,6 mmol/L (100mg/dL) dimulai dengan 24- 96 jam setelah masuk RS diteruskan saat keluar RS.

b) Fibrat atau niasin jika HDL-c < 1 mmol/L (40 mg/dL) muncul sendiri atau kombinasi dengan abnormalitas lipid lain.

Adapun prosedur *invasive* pasien infark miokard NSTEMI berisiko Tinggi yaitu ;

a) *Intra-Aortic Balloon Counterpulsation* (IABP) disediakan untuk pasien yang sulit mencapai terapi obat secara maksimal & mereka yang menggunakan kateterisasi kardiak.

b) *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) atau *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG) dapat dibuat untuk menyembuhkan iskemia berlanjut atau berulang & untuk membantu mencegah perkembangan menjadi IM atau kematian.

c) Indikasi & metode yang disukai adalah berada diluar prosedur ini, biasanya berdasarkan atas hasil dari suatu angiografi.

e. Pengobatan pasien dengan CHF, disfungsi LV atau diabetes

Tindakan Pencegahan Sekunder ;

a) Perubahan pola hidup

b) Senyawa penurun lipid

c) *Inhibitor HMG-CoA reduktase* & diet untuk LDL-c > 2,6 mmol/L (100mg/DL)

d) Fibrat atau niasin jika HDL-c < 1 mmol/L (40 mg/dL) muncul sendiri atau dalam kombinasi

e) Follow up

B. Farmakoterapi Infark Miokard

Berbagai obat dapat digunakan untuk mengobati penyakit arteri koroner dan / infark miokard, secara umum dapat dijelaskan sebagai berikut :

1. Nitrat

Obat arteri koroner yang telah lama dan paling sering digunakan adalah nitrat. Nitrat atau nitrogliserin menyebabkan relaksan otot halus-kuat dan vasodilator. Tempat kerjanya pada pembuluh darah perifer, khususnya dalam sistem vena dan pada pembuluh darah koroner. Nitrogliserin dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan melebarkan pembuluh darah sistemik, sehingga mengurangi ketegangan dinding miokard. Nitrat dapat melebarkan pembuluh darah, menyebabkan darah berkumpul di pembuluh darah sehingga menurunkan jumlah darah kembali ke jantung. Nitrat memiliki efek penurunan ukuran ventrikel kiri, mengurangi kerja jantung (menurunkan kebutuhan oksigen otot jantung). Nitrat juga dapat meredakan kejang arteri koroner. Selama serangan angina, tablet nitrogliserin digunakan secara sublingualli, dimana obat dengan cepat diserap ke dalam aliran darah. Obat mulai bekerja dalam waktu lima menit, dan efek menguntungkan terakhir dari 10 sampai 30 menit. Karena efek yang cepat dan durasi tindakan singkat, nitrogliserin sublingual umumnya digunakan pada bantuan pengobatan berkelanjutan pada pasien angina (Lawrence D, 1992).

Nitrogliserin sublingual diberikan untuk serangan akut atau untuk tindakan pencegahan awal. Membantu secara dramatis biasanya dalam waktu 1,5 sampai 3 menit, selesai sekitar 5 menit, dan berlangsung hingga 30 menit. Dosis dapat diulang setiap 4 sampai 5 menit sampai 3 kali jika belum membantu. Pasien harus

selalu membawa nitroglicerine tablet atau semprotan aerosol untuk digunakan pada waktu serangan angina.

Long-acting nitrat (oral atau transdermal) digunakan jika gejala masih menetap setelah dosis β -blocker dimaksimalkan. Nitrat oral termasuk *dinitrate mononitrate* dan *mononitrate* (metabolit aktif dari dinitrat). Obat-obat tersebut efektif dalam 1 sampai 2 jam; efeknya berlangsung 4 sampai 6 jam. *Sustained-release formulations* dari *isosorbide mononitrate* tampaknya efektif sepanjang hari. Untuk penggunaan transdermal nitroglicerine, *patch* kulit telah banyak menggantikan nitroglicerine salep terutama karena salep yang nyaman. *Patch* perlahan melepaskan obat untuk efek berkepanjangan; meningkatkan kapasitas latihan 4 jam setelah aplikasi *patch* dan berkurang dalam 18 sampai 24 jam. Toleransi Nitrat dapat terjadi, terutama bila konsentrasi plasma dipertahankan konstan. Risiko tertinggi terjadinya IM di pagi hari, karena sore atau malam adalah periode awal istirahat dari nitrat (Warnica J.W.,2007). Penambahan obat antioksidan, khususnya vitamin C, dilaporkan juga mencegah toleransi nitrat. Alternatif lain nitrat adalah *nitrate like drugs*, seperti *sydnonimines* atau *K-channel agonists* (Depkes RI, 2006).

Nitrat meningkatkan toleransi latihan dan memperpanjang waktu untuk terjadinya angina pada pasien dengan *exertional* angina. Obat-obat tersebut kontraindikasi pada pasien yang memiliki stenosis aorta berat atau kardiomiopati hipertrofik karena Obat-obat tersebut dapat mengubah hemodinamik dan memperburuk gejala. Ranolazine mungkin berguna untuk mengobati angina pektoris refraktori (Rimmerman C M., 2010).

2. Beta blockers

Beta blockers atau *beta-adrenergik blocking agen*, *beta-adrenergik antagonis*, *beta-adrenoreseptor antagonis* atau *beta antagonis*, adalah kelas obat yang digunakan untuk berbagai indikasi. Obat-obat tersebut digunakan untuk pengelolaan aritmia jantung, kardioproteksi setelah infark miokard (serangan jantung), dan hipertensi. Sebagai beta adrenergik antagonis reseptor, obat-obat tersebut mengurangi efek dari epinefrin (adrenalin) dan hormon stres lainnya (Freemantle N, dkk.,1999 ; Cruickshank JM,. 2010)

Beta blocker memblokir aksi endogen katekolamin epinefrin (adrenalin) dan norepinefrin (noradrenalin), khususnya pada β - adrenergik reseptor, bagian dari sistem saraf simpatik yang menengahi " *fight or flight*" "respons. (Frishman W.H.,dkk, 2005). Ada tiga jenis reseptor beta yang diketahui ; reseptor β 1, β 2 dan β 3. reseptor -adrenergik β 1 yang terletak terutama di hati dan ginjal. Reseptor – adrenergic β 2 yang terletak terutama di paru-paru, saluran pencernaan, hati, rahim, otot polos pembuluh darah, dan otot rangka. Reseptor –adrenergik β 3 berada dalam sel lemak (Arcangelo V.P, dan Peterson A.M., 2006. ; Frishman W.H., dkk, 2005, ; Clément K, dkk,1995).

Obat – obat tersebut bekerja untuk mengurangi beban kerja pada jantung dengan memperlambat denyut jantung. Hal ini pada akhirnya dapat membantu meringankan atau mencegah nyeri dada dan ketidak nyamanan (angina). Selama latihan atau stres emosional, produk adrenalin dilepaskan dan biasanya merangsang reseptor beta-adrenergik, sehingga mengirimkan pesan ke jantung untuk mempercepat dan memompa lebih keras. Dengan memblokir reseptor beta dan mengurangi beban kerja jantung (menurunkan denyut jantung dan kekuatan kontraksi), beta blockers efektif mengurangi kebutuhan oksigen otot jantung selama kegiatan fisik. Hal Ini membantu mencegah oksigen kurang ke daerah otot jantung.

Beta blocker juga membantu untuk menurunkan tekanan darah, yang selanjutnya mengurangi kerja jantung (Lawrence D, 1992).

Beta blockers sering digunakan dengan obat lain untuk mengobati serangan jantung. Sebuah peningkatan kecepatan denyut jantung yang disebabkan oleh pengerahan tenaga dan meningkatkan beban kerja pada jantung. Beta blockers juga digunakan setelah serangan jantung untuk waktu yang lama untuk menurunkan risiko kematian mendadak. Beta-blockers dapat mengurangi keparahan dan frekuensi angina. Beta-blockers dapat menurunkan tekanan darah, membantu menurunkan risiko penyakit jantung, serangan jantung, dan stroke. Bagi pasien pernah mengalami serangan jantung, beta blockers dapat mengurangi risiko serangan di kemudian hari (Thompson E G, dan McPherson J. A. 2010 ; Mayo Clinic, 2010).

Obat-obatan tersebut juga dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan obat lain untuk meredakan angina; efek beta blocker secara khusus dilengkapi dengan terapi nitrat. Beta blocker yang saat ini di pasarkan seperti : propranolol (inderal@), nadolol (Corgard@), timolol (Blocadren@), pindolol (Visken@), betaxolol (Kerlone@), metoprolol (Lopressor@), atenolol (Tenormin@), acebutolol (Sectral@), dan penbutolol (Levatol@) (Lawrence D, 1992).

Terdapat berbagai jenis Beta blockers untuk mengurangi kebutuhan oksigen. Ada yang bekerja cepat seperti pindolol dan pro-panolol. Ada yang bekerja lambat seperti sotalol dan nadolol. Ada beta 1 selektif seperti asebutolol, metoprolol dan atenolol (Santoso M., dan Setiawan T., 2005).

Beta blocker membatasi gejala dan mencegah infark dan kematian mendadak yang lebih baik dibandingkan obat lain. *β-blocker* memblokir stimulasi simpatis jantung dan mengurangi tekanan darah sistolik, denyut jantung, kontraktilitas, dan

curah jantung, sehingga menurunkan permintaan O₂ miokard dan meningkatkan toleransi latihan. Beta blocker juga meningkatkan ambang batas untuk fibrilasi ventrikel. Kebanyakan pasien juga mentolerir obat ini. Dosis dititrasi ke tingkat yang diperlukan sampai dibatasi oleh adanya bradikardia atau efek samping. Pasien yang tidak bisa mentolerir *β-blocker* diberikan penghambat saluran Ca dengan efek khronotropik negatif (misalnya, diltiazem, verapamil). Pasien yang berisiko intoleransi *β-blocker* (misalnya, pasien yang memiliki asma) dapat mencoba *β-blocker* kardioselektif (misalnya, carvedilol), mungkin dengan pengujian fungsi paru sebelum dan setelah pemberian obat untuk mendeteksi obat-*induced bronkospasme* (Warnica J.W, 2007).

Pedoman pengobatan saat ini menyarankan bahwa, pasien sindrom koroner akut harus menerima *β-blocker* tanpa batas waktu, apakah mereka memiliki gejala sisa dari angina. Pemberian *β-blocker* di rumah sakit karena tidak adanya kontraindikasi adalah ukuran kualitas kinerja. Limpahan data pendukung penggunaan *β-blocker* pada pasien dengan infark miokard sebelumnya. Karena manfaat dari *β-blocker* tampaknya dipertahankan selama paling sedikit 6 tahun setelah infark miokard, disarankan bahwa semua pasien menerima *β-blocker* tanpa batas waktu jika tidak ada kontraindikasi atau intolerance. Saat ini, tidak ada data mendukung superioritas satu *β-blocker* atas yang lain. Meskipun *β-blocker* dengan aktivitas simpatomimetik intrinsik umumnya tidak dianjurkan, salah satu penelitian menunjukkan bahwa acebutolol adalah *β-blocker* dengan aktivitas simpatomimetik intrinsik, menguntungkan mengikuti infark miokard (Spinler SA dan Simon DD : Dipiro JT, dkk, 2008).

Meskipun *β-blocker* harus dihindari pada pasien dengan dekompensasi gagal jantung disfungsi sistolik (*Left Ventricular*) LV rumit dari sebuah infark miokard, data

percobaan klinis menunjukkan bahwa inisiasi *β-blocker* sebelum dikeluarkan dari rumah sakit, telah dibenarkan aman pada pasien gejala gagal jantung (Spinler SA dan Simon DD : Dipiro JT, dkk, 2008).

Meskipun manfaat yang luar biasa ditunjukkan dalam uji klinis, *β-blocker* masih kurang banyak digunakan, mungkin karena dokter takut bahwa pasien akan mengalami reaksi yang merugikan, termasuk depresi, kelelahan, dan disfungsi seksual. Peninjauan sistematis dari 15 percobaan yang melibatkan lebih dari 35.000 pasien menunjukkan bahwa peniadaan terapi *β-blocker* pada kelompok tersebut tidak berdasar karena *β-blocker* tidak signifikan meningkatkan risiko depresi dan hanya sedikit meningkatkan risiko disfungsi seksual dan kelelahan. Pada pasien yang tidak dapat mentoleransi atau memiliki kontraindikasi dengan *β-blocker*, *calcium channel blocker* dapat digunakan untuk mencegah gejala anginal tetapi tidak boleh digunakan secara rutin seperti dalam ketiadaan gejala. Akhirnya, semua pasien harus diberikan *short-acting* sublingual nitrogliserin semprot atau nitrogliserin lingual untuk meredakan gejala angina pectoris dan bila perlu harus diinstruksikan pada penggunaannya. Terapi nitrat *long-acting* yang lama belum terbukti mengurangi kejadian PJK setelah infark miokard. Oleh karena itu, intra venus nitrogliserin tidak diikuti secara rutin oleh terapi nitrat *long-acting* nitrat oral pada pasien *acute coronary syndrome* yang telah menjalani revaskularisasi, kecuali mereka memiliki angina stabil kronis atau stenosis koroner signifikan yang tidak *revascularized* (Spinler SA dan Simon DD : Dipiro JT, dkk, 2008).

a. Efek samping beta blockers

Adverse drug reactions (ADR) yang berhubungan dengan penggunaan beta blocker antara lain: mual, diare, bronkospasme, *dyspnea*, ekstremitas dingin, eksaserbasi sindrom raynaud, bradikardia, hipotensi, gagal jantung, blok jantung,

kelelahan, pusing, *alopecia* (kerontokan rambut), abnormal visi, halusinasi, insomnia, mimpi buruk, disfungsi seksual, disfungsi ereksi dan / atau perubahan glukosa dan lipid metabolisme . Terapi Campuran α 1 / β -antagonis juga umumnya terkait dengan hipotensi ortostatik . Terapi Carvedilol umumnya terkait dengan edema (Rossi S., 2006)

Efek samping pada sistem saraf pusat (SSP) yaitu ; halusinasi, insomnia, mimpi buruk, lebih sering terjadi pada agen dengan kelarutan lipid yang lebih besar, yang mampu melintasi sawar darah-otak ke dalam SSP. Efek buruk yang terkait dengan aktivitas *reseptor β 2 antagonis-adrenergik* (bronkospasme, vasokonstriksi perifer, perubahan metabolisme glukosa dan lipid) kurang umum pada agen β 1-selektif (kardioselektif), namun selektivitas reseptor berkurang pada dosis yang lebih tinggi. Blokade beta, terutama dari reseptor beta-1 pada *makula densa* menghambat pelepasan renin, sehingga menurunkan pelepasan aldosteron. Hal ini menyebabkan hiponatremia dan hiperkalemia . Hipoglikemia dapat terjadi dengan beta-blokade karena β 2-adrenoseptor biasanya merangsang pemecahan glikogen hati (glikogenolisis) dan pelepasan glukagon pankreas, yang bekerja sama untuk meningkatkan glukosa plasma. Oleh karena itu, memblokir β 2-adrenoseptor menurunkan glukosa plasma. *β 1-blocker* memiliki efek samping metabolik yang lebih sedikit pada pasien diabetes, namun, takikardia yang berfungsi sebagai tanda peringatan untuk insulin akibat hipoglikemia (<http://www.cvpharmacology.com>).

Sebuah studi pada tahun 2007 menunjukkan bahwa diuretik dan beta-blocker digunakan untuk hipertensi meningkatkan risiko pasien berpotensi diabetes sementara ACE inhibitor dan antagonis Angiotensin reseptor II (*angiotensin receptor blockers*) benar-benar mengurangi risiko diabetes (Elliott WJ, dan Meyer PM., 2007).

Beta blockers tidak boleh digunakan dalam pengobatan kokain, amfetamin, atau overdosis stimula alpha adrenergik lainnya. *Blokade* hanya meningkat beta reseptor hipertensi, mengurangi aliran darah koroner, fungsi ventrikel kiri, curah jantung dan jaringan perfusi dengan cara meninggalkan stimulasi sistem terlindung alfa adrenergik (Mayor S., 2006).

b. Toksisitas

Glukagon telah digunakan dalam pengobatan overdosis (Weinstein RS, dkk, 1985). Glukagon memiliki tindakan inotropik positif pada jantung dan menurunkan resistensi vaskular ginjal. Oleh karena itu berguna pada pasien dengan *beta-blocker cardiotoxicity*. Glukagon adalah obat penawar khusus untuk keracunan beta-blocker, karena meningkatkan cAMP intraseluler dan kontraktilitas jantung (www.courses.ahc.umn.edu).

Pasien yang mengalami bronkospasme karena efek memblokir B2 *non-selektif beta-blocker* dapat diobati dengan obat antikolinergik seperti Ipratropium, yang lebih aman daripada agonis beta pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.

c. Obat-obat beta blockers

1. *Non-selective agents*

- a) Alprenolol
- b) Bucindolol
- c) Carteolol
- d) Carvedilol (*has additional α -blocking activity*)
- e) Labetalol (*has additional α -blocking activity*)
- f) Nadolol
- g) Oxprenolol
- h) Penbutolol (*has intrinsic sympathomimetic activity*)
- i) Pindolol (*has intrinsic sympathomimetic activity*)
- j) Propranolol
- k) Sotalol
- l) Timolol

m) *Eucommia bark (herb)*

2. β 1-Selective agents

- a) *Acebutolol (has intrinsic sympathomimetic activity)*
- b) *Atenolol*
- c) *Betaxolol*
- d) *Bisoprolol*
- e) *Celiprolol*
- f) *Esmolol*
- g) *Metoprolol*
- h) *Nebivolol*

3. **Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitor**

ACE inhibitor (*Angiotensin-Converting-Enzim inhibitor*) adalah obat yang digunakan untuk pengobatan hipertensi (tekanan darah tinggi), meskipun obat-obat tersebut mungkin juga akan diresepkan untuk gagal jantung dan nefropati diabetik (Jasek, W., 2007). *ACE inhibitor* yang sering diresepkan termasuk captopril, enalapril, lisinopril dan ramipril.

Salah satu mekanisme untuk mempertahankan tekanan darah adalah pelepasan protein yang disebut renin dari sel-sel dalam ginjal (*juxtaglomerular apparatus*), menghasilkan protein lain, angiotensin, sinyal kelenjar adrenal untuk memproduksi hormon yang disebut aldosteron. Sistem ini diaktifkan sebagai respon terhadap penurunan tekanan darah (hipotensi), serta penanda masalah dengan keseimbangan garam-air dari tubuh, seperti penurunan konsentrasi natrium di tubulus distal ginjal, penurunan volume darah dan stimulasi dari ginjal oleh sistem saraf simpatik. Dalam situasi seperti itu, ginjal melepaskan renin, yang bertindak sebagai enzim dan memotong 10 asam amino residu pertama dari angiotensinogen (protein yang dibuat dalam hati, dan yang beredar dalam darah). Sepuluh (10) residu tersebut kemudian dikenal sebagai angiotensin I. Angiotensin I kemudian diubah ke.

angiotensin II oleh ACE, yang menghilangkan dua residu lebih lanjut, dan ditemukan dalam sirkulasi paru-paru, serta dalam *endotelium vessels* darah. Sistem secara umum bertujuan untuk meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan jumlah garam dan mempertahankan cairan tubuh, meskipun angiotensin juga sangat baik menyebabkan pembuluh darah untuk mengencangkan (*potent vasokonstriktor*) (Cummings P B., 2004).

a. Efek *ACE inhibitor*

ACE inhibitor menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II (Ogbru O., 2010). Studi klinis dan epidemiologi telah menunjukkan *ACE inhibitor* mengurangi laju nefropati diabetik secara independen dari efek penurun tekanan darah (Hoogwerf; dan Young, JB., 2000).

ACE inhibitor telah terbukti efektif untuk indikasi lain dari hipertensi bahkan pada pasien dengan tekanan darah normal. Penggunaan dosis maksimum *ACE inhibitor* pada pasien tersebut (termasuk untuk pencegahan nefropati diabetes, gagal jantung kongestif, profilaksis kejadian kardiovaskular) dibenarkan karena meningkatkan hasil klinis, independen dari efek penurun tekanan darah dari *ACE inhibitor*. Terapi tersebut, tentu saja, memerlukan titrasi hati-hati dan dosis bertahap untuk mencegah efek dari tekanan darah dengan cepat menurun (pusing, pingsan dan lain-lain).

ACE inhibitor juga menyebabkan peningkatan pusat aktivitas parasimpatis pada sukarelawan sehat dan pasien dengan gagal jantung (Ajayi., dkk, 1985 ; Adigun., dkk, 2001). Tindakan ini dapat mengurangi prevalensi aritmia jantung, dan dalam percobaan klinis dilaporkan penurunan kematian mendadak (Binkley P F., dkk, 1993). *ACE Inhibitor* -enalapril juga telah terbukti mengurangi *cachexia* jantung pada pasien dengan gagal jantung kronis (Adigun A., dan Ajayi AA., 2001).

Cachexia adalah tanda prognosis buruk pada pasien dengan gagal jantung kronis. (Anker S., dkk, 1997). ACE inhibitor sekarang digunakan untuk membalikkan kelemahan dan pengecilan otot pada pasien lanjut usia tanpa gagal jantung (Haehling V S., 2010).

b. Efek Samping *ACE inhibitor*

Secara umum efek samping obat ini meliputi: hipotensi, batuk, hiperkalemia, sakit kepala, pusing, kelelahan, mual dan penurunan ginjal (Rossi S., 2006). Beberapa bukti juga menunjukkan *ACE inhibitor* dapat meningkatkan peradangan yang berhubungan dengan nyeri (Fein A., 2009).

Batuk kering persisten adalah efek samping yang secara umum diyakini terkait dengan peningkatan bradikinin tingkat yang dihasilkan oleh *ACE inhibitor*, meskipun peran bradikinin dalam memproduksi gejala ini masih diperdebatkan oleh beberapa penulis. Pasien yang mengalami batuk ini sering beralih ke antagonis reseptor angiotensin II (Okumura., dkk, 2001).

Ruam dan gangguan rasa jarang terjadi dari efek *ACE inhibitor*, paling banyak terjadi pada kaptopril dan dihubungkan dengan bagian *sulfhidril*-nya. Hal ini mengakibatkan penurunan penggunaan kaptopril dalam pengaturan klinis, meskipun masih digunakan dalam *skintigrafi* ginjal. Gangguan ginjal adalah efek samping yang signifikan dari semua *ACE inhibitor*, tapi alasannya masih belum diketahui. Beberapa pendapat mengatakan bahwa hal ini terkait dengan pengaruhnya terhadap angiotensin II dimediasi fungsi homeostatik, seperti aliran darah ginjal. Aliran darah ginjal dapat dipengaruhi oleh angiotensin II karena *vasoconstricts* oleh *arteriol eferen* dari *glomerulus* pada ginjal, sehingga meningkatkan laju *filtrasi glomerulus* (GFR). Oleh karena itu, dengan mengurangi angiotensin tingkat II, *ACE inhibitor* dapat mengurangi GFR, penanda fungsi ginjal. Untuk lebih spesifik, mereka

dapat menyebabkan atau memperburuk gangguan ginjal pada pasien dengan stenosis arteri ginjal. Hal ini akan bermasalah jika pasien menggunakan secara bersamaan NSAID dan diuretik. Ketika tiga obat yang digunakan bersama, ada risiko yang sangat tinggi berpotensi gagal ginjal (Thomas, 2000).

ACE Inhibitor dapat menyebabkan hiperkalemia. Penekanan angiotensin II menyebabkan penurunan kadar aldosteron. Pada saat aldosteron bertanggung jawab untuk meningkatkan ekskresi kalium, *ACE inhibitor* dapat menyebabkan retensi kalium (Cohn, 2000).

Beberapa pasien berpotensi angioedema karena tingkat bradikinin meningkat. Tampaknya ada kecenderungan genetik terhadap efek yang merugikan pada pasien yang menurunkan bradikinin lebih lambat dari rata-rata (Molinaro, dkk, 2002).

Pada wanita hamil, *ACE inhibitor* digunakan selama trimester pertama, telah dilaporkan menyebabkan kemungkinan besar cacat bawaan saat dilahirkan dan kematian bayi. Kelainan janin sering dilaporkan meliputi hipotensi, displasia ginjal, *anuria / oliguria, oligohidramnion*, hambatan pertumbuhan dalam kandungan, paru hipoplasia, *patent ductus arteriosus*, dan pengerasan tengkorak tidak lengkap.

c. Kontraindikasi dan tindakan pencegahan

Kontraindikasi *ACE inhibitor* pada pasien dengan:

- a) Sebelumnya angioedema yang berhubungan dengan terapi *ACE inhibitor*
- b) Arteri ginjal stenosis (bilateral atau unilateral dengan fungsi ginjal soliter)
- c) Hipersensitif terhadap *ACE inhibitor*

ACE Inhibitor harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan:

- a) Gangguan fungsi ginjal
- b) Katup aorta stenosis atau obstruksi jantung
- c) Hipovolemia atau dehidrasi

d) Hemodialisis dengan *high-flux* membran poliakrilonitril

ACE Inhibitor merupakan ADEC kehamilan kategori D, dan harus dihindari pada wanita hamil (Rossi S., 2006).

Di Amerika Serikat, *ACE inhibitor* diberi label dengan " peringatan kotak hitam "mengenai risiko cacat lahir ketika digunakan selama trimester kedua dan ketiga. Penggunaannya pada trimester pertama ini juga terkait dengan risiko utama cacat bawaan, terutama yang mempengaruhi jantung dan sistem saraf pusat (Cooper,.dkk, 2006).

ACE inhibitor dapat dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan struktur molekul:

1. *Sulfhydryl-containing agents*

- a) Captopril (Capoten ®), ACE inhibitor pertama
- b) Zofenopril

2. *Dicarboxylate-containing agents*

- a) Enalapril (Vasotec@ / Renitec@)
- b) Ramipril (Altace@ / Prilace @/ Ramace@ / Ramiwin@ / Triatec@ / Tritace@)
- c) Quinapril (Accupril@)
- d) Perindopril (Coversyl@ / Aceon@)
- e) Lisinopril (Listril@ / Lopril @/ Novatec@ / Prinivil @/ Zestril@)
- f) Benazepril (Lotensin@)
- g) Imidapril (Tanatril@)
- h) Zofenopril (Zofecard@)
- i) Trandolapril (Mavik @/ Odrik@ / Gopten@)

3. *Phosphonate-containing agents*

a) Fosinopril (Fositen@ / Monopril@)

4. Kalsium Channel Blockers

Kalsium memainkan peran penting dalam kontraksi sel-sel otot polos hati dan arteri. Kalsium blocker atau antagonis bekerja dengan menghalangi saluran melalui mana kalsium biasanya memasuki sel-sel ini. Dengan membantu untuk memblokir kontraksi otot halus yang menyebabkan arteri menyempit, obat membantu menjaga pembuluh melebar, sehingga meningkatkan aliran darah ke jantung, dan juga mengontrol tekanan darah tinggi. Atau dengan kata lain dapat dikatakan bahwa obat-obat kalsium *channel blocker* bekerja mengendurkan otot-otot yang mengelilingi arteri koroner dan menyebabkan pembuluh terbuka. (Lawrence D, 1992 ; Mayo Clinic, 2010).

Antagonis kalsium yang umum digunakan di Amerika Serikat adalah nifedipin (Procardia@), nicardipine (Cardene@), verapamil (Calan, Isoptin@), dan diltiazem (Cardizem@). Meskipun obat-obat tersebut memiliki efek klinis dan themical struktur yang berbeda, obat-obat tersebut semua bekerja dengan mengurangi kemampuan kalsium untuk memasuki otot jantung dan kelancaran pembuluh darah sel otot. Akibatnya, obat-obat tersebut efektif dalam mengobati kejang arteri koroner dan meningkatkan aliran darah dengan melebarkan pembuluh darah, beban kerja jantung juga menurun karena obat tersebut menurunkan tekanan darah dan mengurangi kekuatan kontraksi jantung.

Kalsium *channel blockers* mungkin sering diresepkan sebagai rejimen tambahan yang terdiri dari beta blockers dan nitrat, terutama bagi pasien yang

ketidaknyamanan anginal. Verapamil dan diltiazem digunakan untuk mengobati gangguan irama jantung. Penggunaan obat ini harus hati-hati pada pasien dengan tingkat signifikan blok jantung (kelainan jantung) atau fungsi ventrikel kiri yang buruk (Lawrence D, 1992).

Kalsium *channel blockers* dapat digunakan jika gejala terus berlangsung meskipun penggunaan nitrat atau jika nitrat tidak ditoleransi. Kalsium *channel blockers* sangat berguna jika hipertensi atau adanya kejang koroner. Berbagai jenis Kalsium *channel blockers* memiliki efek yang berbeda. Dihydropyridines (misalnya nifedipin, amlodipine, felodipine) tidak memiliki efek chronotropik dan bervariasi secara substansial dalam efek inotropik negatif obat tersebut. *Shorter-acting dihydropyridines* dapat menyebabkan takikardia refleks dan berkaitan dengan peningkatan mortalitas pada pasien CAD, obat-obat tersebut tidak boleh digunakan untuk mengobati angina stabil. *Longer-acting formulasi dihydropyridines* memiliki efek takikardi lebih sedikit obat-obat tersebut yang paling sering digunakan dengan β blocker. Dalam kelompok ini, amlodipine memiliki efek inotropik negatif terlemah, melainkan dapat digunakan pada pasien dengan disfungsi sistolik LV. Diltiazem dan verapamil, jenis lain dari Kalsium *channel blocker*, memiliki khronotropik negatif dan efek inotropik. Obat-obat tersebut dapat digunakan sendiri pada pasien dengan intoleransi β -*blocker* atau asma dan normal fungsi sistolik LV namun dapat meningkatkan mortalitas kardiovaskular pada pasien dengan disfungsi sistolik LV (Warnica J.W, 2007).

5. Inhibitor Siklo-Oksigenase (COX)

Aspirin/Asam Asetil Salisilat (ASA). Aspirin bekerja dengan cara menekan pembentukan tromboksan A₂ dengan cara menghambat siklooksigenase trombosit-

1 (COX-1) di dalam platelet (trombosit) melalui asetilasi yang *ireversibel*. Kemudian administrasi dari formulasi *non-enteric-coated*, aspirin (<10 menit) menghambat produksi tromboksan A₂ dalam trombosit. Aspirin juga memiliki tindakan antiinflamasi, yang mengalami penurunan protein C-reaktif dan dapat berkontribusi pada efektivitas sindrom koroner akut. Sebagian dari keuntungan aspirin dapat terjadi karena kemampuan anti inflamasinya, yang dapat mengurangi ruptur plak (Dipiro dkk., 2008).

Berdasarkan beberapa percobaan secara acak, aspirin telah menjadi obat pilihan antiplatelet untuk perawatan semua sindrom koroner akut. Administrasi awal aspirin kepada semua pasien tanpa kontraindikasi dalam 24 jam pertama setelah masuk rumah sakit adalah indikator perawatan yang berkualitas pada pasien IMA. Manfaat klinis dari aspirin dalam pencegahan sekunder dari sindrom koroner akut dan penyakit pembuluh darah lainnya ditunjukkan dalam sejumlah besar percobaan klinis. Aspirin dapat mencegah kejadian vaskular per 1.000 pasien yang diobati selama 2 tahun. Karena kepentingan obat antiplatelet, tampaknya dipertahankan sedikitnya selama 2 tahun setelah infark miokard, aspirin harus diberikan tanpa batas kepada semua pasien, atau klopidothrel pada pasien dengan kontraindikasi untuk aspirin. Hasil penelitian ISIS-2, penggunaan aspirin dengan dosis 160 mg secara jelas menunjukkan efikasi aspirin pada pasien dengan dugaan IMA. Karenanya dosis minimum aspirin sebesar 160 mg direkomendasikan pada pasien APTS/NSTEMI. Dari percobaan lain yang sama dan terandomisasi dari terapi antitrombotik, didapatkan penurunan yang bermakna dari kematian, IMA dan stroke dengan penggunaan jangka panjang anti trombotik pada pasien yang berbeda-beda kategori. Pada penelitian dengan dosis yang berbeda dari aspirin dengan penggunaan jangka panjang pada pasien dengan penyakit jantung koroner

menunjukkan hasil yang sama efikasinya untuk dosis perhari antara 75 – 325 mg. Penyelidikan *Veterans Administration Cooperative Study*, *Canadian Multicenter Trial*, dan *Montreal Heart Institute Study* membuktikan bahwa aspirin menekan risiko kematian kardial serta menekan kejadian infark miokard fatal dan *non* fatal sebanyak 51 - 72% pada pasien APTS (Depkes RI., 2006 ; Dipiro dkk., 2008).

Pemberian dosis awal aspirin 160 mg, lalu dilanjutkan dengan dosis 80 mg sampai 325 mg untuk seterusnya. Dosis yang lebih tinggi lebih sering menyebabkan efek samping gastrointestinal. Aspirin tidak menyebabkan hambatan total agregasi trombosit karena aspirin tidak sempurna menghambat aktivitas trombosit yang dirangsang oleh ADP, kolagen, serta trombin dalam konsentrasi rendah dan aspirin tidak menghambat adhesi trombosit (Depkes RI., 2006).

Kontraindikasi aspirin sangat sedikit, termasuk alergi (biasanya timbul gejala asma), ulkus peptikum aktif, dan diatesis perdarahan. Aspirin disarankan untuk semua pasien dengan dugaan sindrom koroner akut, bila tidak ditemui kontraindikasi pemberiannya. Hal lainnya adalah gangguan pencernaan, termasuk dispepsia dan mual, jarang terjadi bila pemakaian aspirin dosis rendah. Risiko perdarahan besar dari terapi aspirin adalah sekitar 2% yang terkait dengan dosis. Meskipun dosis aspirin tinggi (> 325 mg setiap hari) memiliki risiko lebih tinggi perdarahan dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah, baik dosis 75 sampai 100 mg sehari memiliki risiko perdarahan lebih rendah dari dosis > 100-325 mg per hari masih kontroversial. Setelah dosis awal 325 mg, terapi kronis dengan aspirin harus 75-81 mg sekali sehari. Pengecualian adalah pada pasien dengan pemasangan *stent*. AHA / ACC merekomendasikan 162-325 mg aspirin sekali sehari selama setidaknya 30 hari setelah penempatan *stent bare-metal*, 3 bulan setelah sirolimus berlapis *stent*, dan 6 bulan setelah *paclitaxel* berlapis, kemudian diikuti dosis harian 75-162 mg.

Dalam upaya meminimalkan risiko perdarahan, penggunaan aspirin dengan obat lain yang dapat menyebabkan perdarahan, termasuk klopidothrel dan warfarin, harus dihindari, kecuali secara klinis ditunjukkan risiko peningkatan perdarahan, kombinasi dipertimbangkan dalam mengevaluasi potensi manfaat dalam menggunakan kombinasi tersebut (Depkes RI., 2006 ; Dipiro dkk., 2008).

6. Antikoagulan / antitrombotik

1. *Unfractionated Heparin*

Unfractionated Heparin (UFH) merupakan glikosaminoglikan yang terjadi secara alami dengan kisaran berat molekul 5,000-35,000 dalton. *Unfractionated Heparin* terbentuk dari rantai polisakarida, rantai polisakarida ini akan mengikat antitrombin III dan mempercepat proses hambatan antitrombin II terhadap trombin dan faktor Xa. UFH diberikan untuk mencapai nilai APTT 1.5 sampai 2.5 kali kontrol.

Heparin umumnya digunakan untuk antikoagulasi pada sindrom koroner akut (NSTEMI), atrial fibrilasi, trombosis vena dan emboli paru, *Cardiopulmonary bypass* untuk operasi jantung, *Indwelling central* atau *peripheral venous catheters*. Walaupun UFH banyak dipakai untuk pengobatan sindrom koroner akut terdapat variabilitas besar dalam efek terapeutiknya (*dose-response curve*). Hal ini disebabkan karena UFH juga mengikat protein plasma lain selain antitrombin. UFH tak berefek terhadap trombin yang sudah terikat dengan bekuan darah dan UFH sensitif terhadap faktor 4 trombosit (platelet faktor 4). Kesemuanya ini menurunkan efek antibiotik UFH. Selain itu UFH dapat pula menyebabkan indiosinkrasi dan trombositopenia (<http://www.sign.ac.uk>, Depkes RI., 2006).

Terapi antikoagulan dengan suntikan heparin jangka pendek dan / atau oral antikoagulan (biasanya warfarin) jangka panjang, juga efektif dalam pencegahan

kejadian vaskular serius ketika diberikan sebagai profilaksis untuk pasien berisiko tinggi, atau sebagai pengobatan trombosis arteri atau vena akut. Namun, dosis penuh antikoagulasi juga merupakan penyebab umum dari pendarahan internal utama, termasuk perdarahan intrakranial, gastrointestinal atau retroperitoneal, yang bisa berakibat fatal. Studi audit terbaru menunjukkan bahwa banyak pasien berisiko tinggi tidak menerima profilaksis antikoagulan atau perawatan, bahwa ada variasi yang luas dalam dosis heparin dan warfarin ditentukan, efek target dan jangkauan, dan dalam kedua rawat inap dan rawat jalan pemantauan laboratorium dan pemantauan pasien, dan bahwa komunikasi antara dokter, laboratorium dan pasien dapat ditingkatkan. Oleh karena itu penting untuk memilih pasien paling mungkin memperoleh manfaat dari terapi antikoagulan (yaitu orang-orang di antaranya risiko kejadian tromboembolik utama melebihi risiko pendarahan besar), dan untuk meminimalkan kedua morbiditas tromboemboli dan hemoragik dan kematian selama terapi antikoagulan (<http://www.sign.ac.uk>).

Penyelidikan Meta-Analisis 6 mengenai efek heparin ditambahkan kepada terapi aspirin pada ATS tidak membuktikan bahwa kombinasi ini betul lebih bermanfaat. Tetapi harus disadari bahwa penyelidikan skala besar belum dilakukan. Sampai sekarang dalam pedoman baru penatalaksanaan SKA terapi kombinasi UFH dan aspirin masih disarankan (Depkes RI., 2006).

2. *Low Molecular Weight Heparin (LMWH)*

Beberapa *Low Molecular Weight Heparin* baru-baru ini berlisensi di Inggris sebagai alternatif *Unfractionated Heparin* untuk profilaksis DVT dan PE dan pengobatan DVT dan PE atau angina tidak stabil (<http://www.sign.ac.uk>).

Berbeda dengan UFH, LMWH mempunyai efek farmakokinetik yang lebih dapat diramalkan, bioavailabilitasnya lebih baik, waktu paruhnya lebih lama, serta

pemberian lebih mudah. Dibandingkan dengan UFH, LMWH mempunyai efek antifaktor Xa yang lebih tinggi dibandingkan efek antifaktor IIa (antitrombin). Selain itu LMH kurang peka terhadap faktor 4 trombosit. LMWH lebih jarang menyebabkan trombositopenia. Berbagai jenis LMWH dengan rantai fragmen berikatan pendek (<18 sakarida) telah diformulasikan, dan masing-masing mempunyai efek berbeda terhadap rasio antifaktor Xa antifaktor IIa. Rasio antifaktor Xa antifaktor IIa yang lebih tinggi menunjukkan efek inhibisi pembentukan trombin yang lebih besar dan efek hambatan terhadap aktivitas trombin juga lebih besar.

Berbagai penyelidikan membuktikan bahwa efek LMWH pada APTS tidak sama, tergantung pada preparat yang dipakai. Hal ini antara lain disebabkan oleh perbedaan rasio antifaktor Xa antifaktor IIa. Makin tinggi rasio, makin baik efeknya sedangkan rasio rendah akan memberikan efek samping seperti UFH biasa.

Keunggulan

1. Mengurangi ikatan pada protein pengikat heparin.
2. Efek yang dapat diprediksi lebih baik.
3. Tidak membutuhkan pengukuran APTT.
4. Pemakaian subkutan, menghindari kesulitan dalam pemakaian secara IV.
5. Risiko perdarahan kecil.
6. Risiko yang berkaitan dengan HIT (*heparin induced thrombocytopenia*).
7. Secara ekonomis lebih hemat.

Penyelidikan FRISC dengan dalteparin menunjukkan bahwa dengan terapi dasar aspirin, LMWH lebih baik dari plasebo dan obat ini dapat diberi dalam waktu lama. Pada penyelidikan FRIC dalteparin dibandingkan dengan UFH dan ternyata tidak dijumpai perbedaan bermakna. Pada penyelidikan FRISC II dibandingkan

manfaat pemberian LMWH dalteparin jangka pendek (5 hari) dan jangka panjang (3 bulan). Ternyata tidak ditemui perbedaan *primary end-point* kematian dan infark jantung dalam waktu 9 hari. Analisis sekunder pada 30 hari masih memperlihatkan kelebihan LMWH dibandingkan UFH, akan tetapi hal ini menghilang setelah kurun waktu 90 hari. Penyelidikan *the efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q Wave coronary events* (ESSENCE) membandingkan enoksaparin dan UFH. Terapi diberikan 2-8 hari (rata-rata 2.6 hari). Penyelidikan ini membuktikan bahwa *end point* gabungan kematian, infark jantung atau angina berulang lebih sedikit dengan enoksaparin dibandingkan UFH pada hari ke-14 (kekerapan 16.6% vs 19.8%; $p = 0.016$) dan pada hari ke- 30 (19.8% vs 23.3%; $p=0.016$) manfaat baik ini ternyata masih dijumpai setelah kurun waktu 1 tahun, dimana kekerapan tersebut lebih rendah 3.7/100 pasien ($p=0.22$). Pada penyelidikan *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) 11B juga dilakukan perbandingan enoksaparin dan UFH; tetapi selain itu juga diuji manfaat terapi 72 jam dibandingkan terapi 43 hari. Hasil sampai hari ke-14 sama dengan ESSENCE, dimana enoksaparin terbukti lebih baik daripada UFH dalam menurunkan *primary end point* (16.6% (heparin) vs 14.2% (enoksaparin) ($p=0.049$)) (Depkes RI., 2006).

Analisa gabungan ESSENCE dan TIMI-11B menunjukkan perbedaan absolut 3 per 100 pasien untuk *end-point* gabungan, rasio risiko 0.79 (CL 0.65-0.96) untuk kematian dan infark jantung. Secara keseluruhan enoksaparin menurunkan *endpoint* kardial 3 per 100 tanpa disertai risiko perdarahan berarti. Pada penyelidikan FARAXIS fraksiparin dibandingkan dengan UFH dan tidak ditemui perbedaan pada hari ke-6,14 dan 43. Jadi hasil penyelidikan tersebut, pada pasien yang mendapatkan aspirin, LMWH jelas lebih baik daripada plasebo. Dua penyelidikan membuktikan bahwa LMWH (enoksaparin) lebih baik daripada UFH bila diberikan

dalam jangka waktu pendek. Data masih belum cukup untuk membuktikan apakah terapi jangka panjang dapat disarankan pula (Depkes RI., 2006).

3. Komplikasi dari UFH/LMWH

Pendarahan minor biasanya dapat diatasi dengan penghentian pengobatan. Perdarahan besar seperti hematemesis, melena atau perdarahan intracranial membutuhkan penggunaan antagonis heparin dengan risiko baru fenomena rebound trombotik. Antikoagulan dan efek perdarahan dari UFH dapat dikendalikan dengan konsentrasi molar yang sama dari protamin sulfat, yang menetralkan aktifitas anti faktor IIa dan hasilnya hanya dalam menetralkan sebagai anti faktor Xa. Namun berdasarkan petunjuk dari ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) maupun ESC (*European Society of Cardiology*), enoxaparin lebih dipilih sebagai antikoagulan dibandingkan dengan UFH pada pasien dengan APTs/NSTEMI, kecuali pasien direncanakan CABG dalam 24 jam (Class IIa ACC/AHA), dan enoxaparin lebih unggul dibandingkan UFH untuk kombinasi *end point* berupa kematian/IMA/angina berulang (Depkes RI., 2006).

Dosis yang direkomendasikan UFH Bolus IV 60 – 70 U/kg (maksimum 5000 u) infus 12 U/kg/jam (maksimum 1000 U/ jam. Target APTT 1,5 – 2,0 kali atau tepatnya 60 - 80 detik. Harus dalam monitoring dan pengukuran. LMWH Enoxaparin 1 mg/kg, SC, bid (Lavenox®) Nadroparin 0,1 ml/10 kg, SC, bid (Fraxiparin) (Depkes RI., 2006).

7. Antagonis Reseptor Adenosin Diphospat

Obat ini bekerja berbeda dari jalur ASA-tromboksan A₂ dengan menghambat *adenosin diphospat* (ADP), menghasilkan penghambatan agregasi trombosit.

Ticlopidin dan klopido­grel dua obat dari jenis *Thienopyridines* telah diakui dan disetujui sebagai antitrombotik oral (Depkes RI., 2006).

a. Tiklopidin

Tiklopidin merupakan derivat tienopiridin merupakan obat pilihan lain dalam pengobatan SKA selain aspirin. Obat ini bekerja dengan menghambat ADP sehingga karenanya agregasi trombosit dan perubahan reseptor fibrinogen trombosit menjadi bentuk yang mempunyai afinitas kuat juga dihambat. Tiklopidin dapat dipakai pada pasien yang mempunyai hipersensitivitas atau gangguan gastrointestinal akibat aspirin. Efek samping terpenting adalah trombositopenia dan granulositopenia sebesar 2.4% umumnya reversibel setelah pemberian obat dihentikan (Depkes RI., 2006).

Pada penelitian secara samar terbuka, pasien dengan APTS dilakukan randomisasi dengan menerima 250 mg tiklopidin dua kali per hari dibandingkan dengan terapi standar. Pada pengamatan 6 bulan, tiklopidin menunjukkan pengurangan kejadian IMA fatal dan non fatal sebesar 46%. Karenanya tiklopidin dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan alternatif untuk jangka waktu panjang apabila pasien tidak toleran terhadap aspirin. Pemakaian tiklopidin berhubungan dengan netropenia pada 2.4% pasien. Sangat dianjurkan pemakaian obat ini harus hati-hati. Pengamatan terhadap nilai lekosit dan jumlah trombosit harus dilakukan saat awal pengobatan, setiap 2 minggu selama 3 bulan pertama pengobatan dan dalam 15 hari saat pengobatan berhenti jika terjadi selama masa pengobatan 3 bulan pertama. Jika terjadi netropenia (<1500 netrophil/mm³) atau trombositopenia (<100.000 trombosit/mm³), tiklopidin harus dihentikan dan pemeriksaan darah harus dimonitor sampai kembali ke nilai normal. Pasien harus dilaporkan segera jika terjadi

demam, tenggorokan gatal atau luka di mulut (yang berkaitan dengan netropenia) (Depkes RI., 2006).

b. Klopidoogrel

Klopidoogrel merupakan derivat tienopiridin, klopidoogrel adalah obat antiplatelet yang bekerja dengan menekan aktivitas kompleks glikoprotein IIb/IIIa oleh ADP dan menghambat agregasi trombosit secara efektif. Pada pasien dengan sindrom koroner akut NSTEMI, klopidoogrel mengurangi risiko kematian IMA atau stroke. Manfaatnya terutama berasal dari mengurangi tingkat IMA. Kebanyakan pasien dengan sindrom koroner akut NSTEMI harus menerima klopidoogrel, selain aspirin, selama 12 bulan (Depkes RI., 2006 ; Dipiro dkk., 2008).

Hasil penelitian CAPRIE, pasien secara acak dipilih untuk menerima 325 mg/hari aspirin atau 75 mg/ klopidoogrel. Ditemukan penurunan risiko relatif dan kejadian iskemia, IMA atau kematian akibat vaskular sebanyak 8,7% untuk yang menggunakan klopidoogrel. Pada penelitian CURE, pasien yang datang 24 jam setelah SKA secara acak menerima klopidoogrel (segera 300 mg, diikuti 75 mg tiap hari) atau plasebo ditambahkan selain aspirin selama periode 3 sampai 12 bulan. Hasilnya menunjukkan penurunan yang bermakna dari angka kematian akibat penyebab kardiovaskular, IMA non fatal atau stroke pada kelompok yang mendapatkan pengobatan (9.3% dibandingkan 11.4% kelompok plasebo). (Depkes RI., 2006).

Klopidoogrel dapat dipakai pada pasien yang tidak tahan dengan aspirin dan dalam jangka pendek dapat dikombinasi dengan aspirin untuk pasien yang menjalani pemasangan stent. Untuk pasien dengan STEMI yang mendapat perawatan medis tanpa revaskularisasi termasuk PCI atau CABG, Klopidoogrel dapat diberikan selama 14 sampai 28 hari. Pada pasien yang telah *implan stent*

intracoronary, klopidogrel dapat dilanjutkan hingga 12 bulan pada pasien dengan risiko perdarahan rendah, dengan durasi minimal kontingen pengobatan pada jenis *stent placed* (Depkes RI., 2006 ; Dipiro dkk., 2008).

Pedoman AHA / ACC saat ini merekomendasikan klopidogrel sebagai alternatif terhadap aspirin pada pasien yang memiliki alergi terhadap aspirin. Rekomendasi ini diperbarui pada tahun 2007, rekomendasi mengenai penggunaan klopidogrel untuk memasukkan sebagian besar pasien dengan sindrom koroner akut STE. Sebuah percobaan pada 45.000 pasien dengan sindrom koroner akut STE, menunjukkan bahwa terapi awal dengan klopidogrel 75 mg sekali sehari (mulai dalam waktu 24 jam presentasi rumah sakit), ditambahkan dengan aspirin untuk jangka waktu rumah sakit (rata-rata 15 hari) atau sampai dengan 28 hari, mengurangi kematian dan *reinfarction* dibandingkan dengan plasebo pada pasien yang diobati dengan terapi medis, termasuk *fibrinolytics*, tanpa meningkatkan risiko *bleeding*. Pada percobaan lain menunjukkan bahwa, klopidogrel ditambahkan dengan aspirin mengurangi jumlah tingkat kematian pada usia pasien 18 hingga 75 tahun dengan IMA atau stroke sebesar 20% selama 30 hari. Klopidogrel atau plasebo sebagai dosis awal diberikan 300 mg oral pada hari 1, diikuti dengan 75 mg sehari (Dipiro dkk., 2008).

Klopidogrel dianjurkan selain aspirin pada pasien menjalani PCI primer. Untuk PCI primer, *loading doses* klopidogrel diberikan 300-mg, diikuti dengan 75 mg sekali sehari, dalam kombinasi dengan aspirin 325 mg sekali sehari, untuk mencegah stent subakut trombosis dan jangka panjang kejadian kardiovaskular, atau, dosis awal 600 mg dapat dipertimbangkan, meskipun efikasi klinis dan keamanan dosis ini berada di bawah pengawasan. Durasi terapi klopidogrel ini

tergantung pada jenis *stent* (Baik *stent bare-metal* atau obat-*eluting stent*). (Dipiro dkk., 2008).

Dosis yang direkomendasikan, dosis awal aspirin 300 mg, dan Klopido­grel 300 mg, dosis pemeliharaan aspirin 75 – 150 mg seumur hidup, dan Klopido­grel 75 mg selama 1 tahun. Bagi yang intoleran dengan aspirin dan klopido­grel tak dapat disediakan, ticlopidin 250 mg bid direkomendasikan. (Depkes RI., 2006).

Klopido­grel mempunyai efek samping lebih sedikit dari tiklopidin. Efek-efek yang paling umum pada pasien yang menerima klopido­grel adalah mual, muntah, dan diare, yang terjadi pada sekitar 5% pasien, ruam (5%) dan gangguan pencernaan (3%). Efek samping yang paling serius dari klopido­grel adalah pendarahan (Depkes RI., 2006 ; Dipiro dkk., 2008).

8. Aldosteron Antagonis

Administrasi antagonis aldosteron, baik eplerenone atau spironolactone, harus dipertimbangkan dalam 2 minggu pertama infark miokard pada semua pasien yang sudah menerima ACE inhibitor, yang memiliki EF \leq 40% dan gejala jantung baik kegagalan atau diagnosis diabetes mellitus untuk mengurangi *mortality*. Aldosteron memainkan peran penting pada gagal jantung dan infark miokard karena mempromosikan *vascular* dan *fibrosis miokard*, disfungsi endotel, hipertensi, hipertrofi LV, retensi natrium, kalium dan kehilangan magnesium, dan aritmia. Sebuah penelitian telah menunjukkan bahwa aldosteron blocker meminimilisir efek merugikan, manfaat aldosteron blokade pada pasien dengan stabil, gagal jantung parah ditampilkan pada evaluasi acak Aldactone (rales), di mana *spironolactone* menurunkan risiko semua penyebab mortality (Dipiro dkk., 2008).

Eplerenone, seperti spironolactone, adalah aldosteron blocker yang menghambat reseptor mineralokortikoid. Berbeda dengan *spironolactone*, *eplerenone* tidak berpengaruh pada progesteron atau reseptor androgen, sehingga meminimalkan resiko ginekomastia, disfungsi seksual, dan menstruasi irregularities. EFESUS mengevaluasi efek antagonisme aldosteron pada pasien dengan IMA, gagal jantung atau disfungsi LV, pada 6642 pasien secara acak 3 sampai 14 hari setelah infark miokard untuk eplerenone atau placebo. Eplerenone secara signifikan mengurangi risiko kematian (14,4% vs 16,7%; P = 0,008). Data dari EFESUS menunjukkan bahwa eplerenone menurunkan angka kematian dari kematian mendadak, gagal jantung, dan infark miokard. Eplerenone juga mengurangi risiko rawat inap untuk kegagalan jantung. Kebanyakan pasien pada EFESUS juga sedang dirawat dengan aspirin, β -blocker, dan *ACE inhibitor*. Sekitar setengah pasien itu mendapat statin. Oleh karena itu, pengurangan mortalitas diamati adalah selain yang dihasilkan dari terapi standar untuk pencegahan penyakit jantung koroner sekunder. Manfaat ini diperoleh pada mengorbankan peningkatan risiko hiperkalemia berat (5,5% vs 3,9%; P = 0,002), yang didefinisikan sebagai konsentrasi kalium ≥ 6 mEq / L. Pasien dengan konsentrasi kreatinin serum $> 2,5$ mg / dL atau kalium serum konsentrasi > 5 mEq / L pada awal dikeluarkan. Risiko hiperkalemia adalah sangat mengkhawatirkan pada pasien dengan kreatinin < 50 mL / menit. Ini menggambarkan pentingnya pemantauan tingkat kalium dan fungsi ginjal pada pasien yang diobati dengan eplerenone. Tidak ada peningkatan ginekomastia, nyeri payudara, atau impotensi yang dilaporkan. Hasil dari EFESUS telah mengangkat pertanyaan mengenai aldosteron blocker, spironolakton atau eplerenone, harus digunakan khusus. Saat ini, tidak ada dukungan data yang semakin selektif tapi eplerenone lebih unggul dan lebih mahal, atau sebaiknya

diutamakan pada obat generik spironolakton kecuali pasien telah mengalami ginekomastia, nyeri payudara, atau impotensi saat menerima spironolakton. Akhirnya, harus dicatat bahwa hiperkalemia adalah hanya sebagai kemungkinan untuk muncul dengan kedua obat ini (Dipiro dkk., 2008).

9. Statin

Statin telah menunjukkan efek yang menguntungkan pada pasien-pasien dengan APTS/NSTEMI, terutama terhadap kadar lipid serum. Sebaiknya statin diberikan segera setelah onset APTS/NSTEMI. Saat ini obat golongan ini mengalami kemajuan yang sangat menakjubkan dalam terapi hipolipidemia dalam mengurangi kejadian kardiovaskular, karena relatif efektif dan sedikit efek samping serta merupakan obat pilihan pertama. Obat golongan ini dikenal juga dengan obat penghambat *HMGCoA reduktase*. *HMGCoA reduktase* adalah suatu enzim yang dapat mengontrol biosintesis kolesterol. Dengan dihambatnya sintesis kolesterol di hati dan hal ini akan menurunkan kadar LDL dan kolesterol total serta meningkatkan HDL plasma.

Penelitian-penelitian yang telah dipublikasikan mengkonfirmasi, adanya hubungan antara dislipidemia atau tingginya kolesterol darah dan penyakit jantung koroner. Terdapat banyak bukti bahwa terapi penurunan kolesterol pada pasien-pasien dengan kadar kolesterol rata-rata atau tinggi setelah IMA atau APTS akan menurunkan kejadian-kejadian vaskular dan kematian. Dan penelitian juga membuktikan penurunan kadar lemak atau kolesterol secara agresif oleh obat golongan statin sangat bermanfaat dalam menekan atau mengurangi kejadian-kejadian koroner akut. Dilaporkan juga, pemberian statin sesudah serangan SKA ternyata dapat mengurangi lesi aterosklerosis telah diteliti secara *quantitative coronary angiography*, disamping perbaikan gejala klinisnya. Diperkirakan dengan

pemberian statin secara dini sesudah serangan jantung dapat mengurangi kemungkinan pembentukan lesi baru, mengurangi kemungkinan progresi menjadi oklusi. Studi MIRACL juga membuktikan manfaat pemberian dini atorvastatin 80 mg pada pasien SKA, dapat mencegah rekurensi serangan iskemik. Statin juga ternyata dapat memperbaiki fungsi endotel (*RICIFE trial*), menstabilkan plak, mengurangi pembentukan trombus, bersifat anti-inflamasi, dan mengurangi oksidasi lipid (*pleotrophic effect*). Sekarang ini pemberian obat hipolipidemik atau golongan statin merupakan salah satu strategi yang sedang berkembang pada pengobatan SKA secara optimal. Pemberian statin sebaiknya dimulai lebih awal sebelum pulang dari rumah sakit. Pasien dengan kadar LDL normal (kolesterol LDL 100 mg/dl) tetapi kadar HDL rendah, lebih baik diterapi dengan fibrat. Statin sebaiknya diteruskan untuk mendapatkan keuntungan terhadap kelangsungan hidup jangka panjang (Depkes RI., 2006).

Dosis tinggi statin telah terbukti efektif dalam mengurangi angka mortalitas dan morbiditas pada pasien sindrome koroner akut. Pada sebuah penelitian metaanalisis PROVE IT-TIMI 22, atorvastatin 80 mg per hari dari empat percobaan yang mencakup 27.546 pasien menunjukkan penurunan 27% pada kemungkinan rawat inap untuk HF dengan terapi statin intensif pada pasien dengan kardiomiopati iskemik. Kemudian, hasil lain dalam penelitian PROVE IT-TIMI 22, atorvastatin 80 mg sehari diberikan pada pasien dengan sindrome koroner akut secara signifikan mengurangi tingkat rawat inap untuk HF (1,6% berbanding 3,1%; rasio hazard [HR], 0,55, 95% confidence interval [CI], 0,35-0,85, $p = 0,008$) secara independen berulang MI atau sebelum riwayat HF. Risiko HF terus meningkat dengan meningkatkan kuartil brain natriuretic peptide (BNP; $p = 0,016$ untuk kuartil tertinggi dibandingkan dengan yang terendah) (35). Yang penting, di antara pasien dengan

peningkatan kadar BNP (> 80 pg / mL), administrasi atorvastatin secara signifikan mengurangi risiko dari HF dibandingkan dengan pravastatin (HR, 0,32, 95% CI, 0,13-0,8, $p = 0,014$) (35) (Khan M G., 2007).

10. Fibrinolitik/ Trombolitik

Terapi fibrinolitik (trombolitik) bermanfaat pada STEMI, akan tetapi secara umum terapi ini tidak disarankan pada APTS/NSTEMI. Dengan kata lain, penatalaksanaan pasien NSTEMI dan STEMI pada dasarnya sama, hanya terapi trombolitik belum direkomendasikan untuk NSTEMI. Berbagai penyelidikan terapi fibrinolitik dengan streptokinase, APSAC, t-Pa, atau urokinase dilaporkan peningkatan angka kematian, infark jantung, serta pendarahan bila diberikan pada pasien APTS atau NSTEMI. Uji klinik yang besar dengan pemakaian obat fibrinolitik menunjukkan obat seperti streptokinase dan tissue plasminogen activator (tPA) dapat mengurangi kematian dan kejadian kardiovaskular pada IMA, tetapi juga masih ada kekurangan pada terapi fibrinolitik (Depkes RI., 2006).

Terapi fibrinolitik tidak disebutkan pada pasien dengan sindrom koroner akut NSTEMI, bahkan mereka memiliki penanda biokimia positif (misalnya, troponin) yang menunjukkan infark. Karena risiko kematian akibat infark miokard lebih rendah pada pasien dengan sindrom koroner akut NSTEMI, sedangkan risiko yang mengancam jiwa, yang mempunyai efek merugikan seperti ICH dengan fibrinolytics pada pasien dengan STEMI dan sindrom koroner akut NSTEMI, risiko terapi fibrinolitik lebih besar daripada manfaat bagi pasien sindrom koroner akut NSTEMI. Bahkan, kematian meningkat telah dilaporkan dengan fibrinolytics dibandingkan dengan control dalam uji klinis fibrinolytics yang telah diberikan kepada pasien dengan sindrom koroner akut NSTEMI (pasien dengan EKG normal atau depresi segmen ST) (Dipiro dkk.,

2008). Pemeriksaan angiografi menunjukkan terapi fibrinolitik kadang-kadang tidak berhasil menghilangkan trombus dengan sempurna sehingga aliran darah masih tetap kurang dan kematian masih tetap tinggi bila pemberiannya terlambat. Tertutupnya kembali pembuluh darah koroner yang semula sudah berhasil terbuka setelah pemberian terapi juga merupakan salah satu masalah pemberian trombolitik. Salah satu studi di tahun 1990 yang menyelidiki pemakaian trombolitik pada 800 pasien menunjukkan terjadinya reoklusi sampai 12.4% dan hal ini menyebabkan bertambahnya kematian 2 kali lebih banyak dibandingkan yang tidak terjadi reoklusi. Reoklusi mungkin tidak memberikan keluhan (silent) kadang-kadang menyebabkan keluhan angina dan dapat menyebabkan terjadinya infark kembali (reinfarction). Data dari GUSTO I dan III yang menyelidiki sampai 56.000 pasien menunjukkan angka reinfarction sampai 4,3% yang dapat menyebabkan kenaikan angka kematian sampai 3 kali dalam 30 hari (Depkes RI., 2006).

Terapi fibrinolitik juga dapat menyebabkan terjadinya paradoxical hypercoagulable state dengan menambah produksi trombin dengan aktivitasnya. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya kejadian iskemia yang baru dan hanya sebagian dapat ditolong dengan pemberian heparin. Reperfusi di pembuluh darah besar tidak selalu disertai reperfusi di tingkat sirkulasi mikrovaskular. Untuk mengatasi kelemahan terapi fibrinolitik di atas maka telah dicoba obat-obat lain untuk terapi tambahan pada IMA. Obat-obat baru seperti obat antiplatelet yang kuat dan LMWH dapat membantu kecepatan dan kelengkapan reperfusi dan mengurangi kemungkinan terjadinya reoklusi. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pada IMA, pemberian fibrinolitik sebaiknya ditambah antiplatelet, aspirin, dan LMWH (Depkes RI., 2006).

11. Morfin

Morfin adalah analgetik dan *anxiolitik poten* yang mempunyai efek hemodinamik. Diperlukan monitoring tekanan darah yang seksama. Obat ini direkomendasikan pada pasien dengan keluhan menetap atau berulang setelah pemberian terapi anti-iskemik. Dosis yang direkomendasikan, Bolus IV 2-5 mg. Dosis ulang dapat diberikan, Harus hati-hati bila diatas 10 mg IV obat antiemetic IV diberikan bersamaan. Efek samping seperti hipotensi terutama pada pasien dengan kekurangan cairan, mual, muntah dan depresi pernafasan kadang-kadang terjadi. Naloxone (0.4 – 2 mg IV) dapat diberikan sebagai antidotum bila terjadi overdosis morfin dengan depresi pernafasan dan/ atau sirkulasi (Depkes RI., 2006).

B. Drug - Related Problems (DRPs)

Drug-related Problems (DRPs) adalah suatu kejadian atau situasi berkaitan dengan terapi obat, yang mempengaruhi secara potensial atau aktual hasil akhir terapi pasien. Pengelolaan terapi obat menjamin kebenaran dosis, mencegah interaksi obat dan mendidik pasien tentang kemungkinan efek samping, terutama pada pasien dengan berbagai penyakit, pasien dengan penyakit kronis dan pasien yang mendapat regimen terapi yang kompleks. Pasien-pasien dengan kriteria tersebut dikenal sebagai risiko tinggi mengalami *DRPs* (Bemt dkk., 2000; Cipolle dkk., 1998).

Studi mengenai *Drug-Related Problems* telah banyak dilakukan di banyak negara dengan batasan-batasan yang berbeda mengenai *DRPs*. Sebagian besar hanya mengevaluasi beberapa daftar *DRPs* terutama efek samping obat dan ketidakpatuhan yang biasa terjadi. Studi *DRPs* pada penyakit tertentu belum banyak dilakukan, yang sudah banyak dilakukan adalah *DRPs* obat tertentu, pengobatan pada geriatri, atau pendekatan umum peran farmasis pada *drug therapy management* (Fernandes-Limos dkk., 2005; McDonough dkk., 2003; Paulino dkk., 2004).

Klasifikasi *Drug-related Problems (DRPs)* yang umum dipakai meliputi :

1. *Untreated indications* (penyakit yang tidak diterapi).
2. *Drug without indication* (obat tanpa indikasi).
3. *Improper drug selection* (pemilihan obat yang tidak tepat), termasuk
4. *inappropriate prescribing* (peresepan obat yang tidak tepat).
5. *Overdose drug* (dosis berlebih).
6. *Subdose drug* (dosis *subtherapeutics* / inadekuat terapi).
7. *Adverse drug- reaction* (reaksi efek samping).

8. *Drug interaction* (interaksi obat).

9. *Failure to receive drug* (gagal menerima obat), termasuk *patient*

noncompliance (ketidak patuhan pasien) (Cipolle, dkk., 1998; Floriddia, 2000;

Meyboom, dkk., 2000; Zagaria , 2005)

Tabel. 2.1 Jenis- jenis DRPs dan penyebabnya

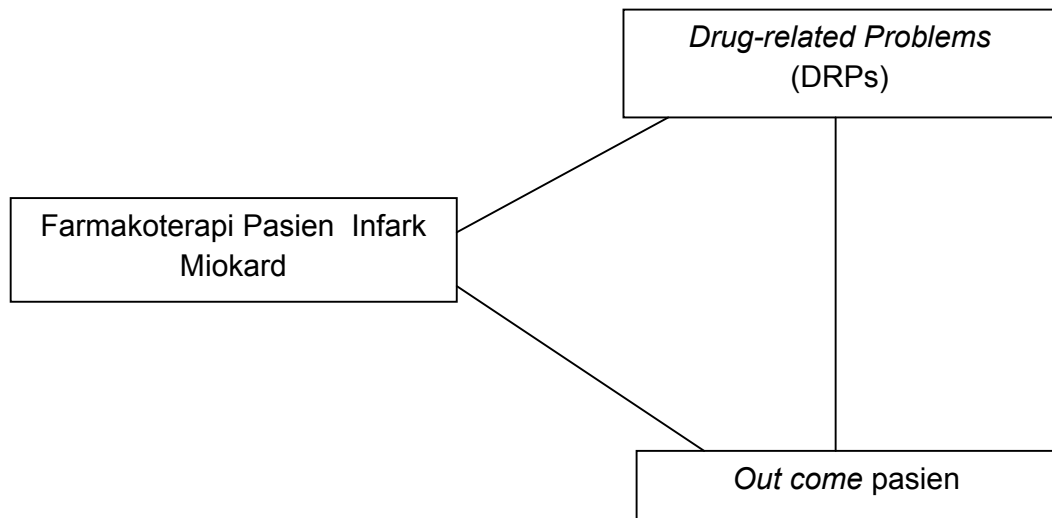
DRPs	Kemungkinan kasus pada DRPs
Terapi obat tambahan	<ul style="list-style-type: none">• Pasien dengan kondisi terbaru membutuhkan obat yang baru• Pasien kronik yang membutuhkan lanjutan terapi obat• Pasien dengan kondisi yang membutuhkan kombinasi farmakoterapi untuk mencapai efek sinergis atau potensi• Pasien dengan risiko pengembangan kondisi kesehatan baru dapat dicegah dengan penggunaan terapi <i>prophylactic drug</i> (<i>premedication</i>)
Terapi obat yang tidak perlu	<ul style="list-style-type: none">• Pasien yang mendapat pengobatan yang tidak tepat indikasi saat itu• Pasien yang sengaja atau tidak sengaja toksik karena obat atau hasil pengobatan dalam keadaan sakit• Pengobatan pasien pengonsumsi obat, alkohol, rokok• Pasien dalam kondisi pengobatan yang lebih baik diobati dengan <i>drug therapy</i>• Pasien dengan <i>multiple drug</i> untuk kondisi dimana hanya <i>single drug therapy</i> dapat digunakan• Pasien dengan terapi obat untuk menyembuhkan

	dapat menghindari reaksi yang merugikan dengan pengobatan lainnya
Salah obat	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien dimana obatnya tidak efektif • Pasien alergi • Pasien menerima obat yang tidak efektif untuk indikasi pengobatannya • Pasien dengan faktor resiko kontraindikasi dalam penggunaan obat • Pasien menerima obat efektif tapi tidak aman • Pasien yang terkena infeksi resisten terhadap obat yang digunakan
Dosis terlalu rendah	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien menjadi sulit disembuhkan dengan terapi obat yang digunakan • Pasien menerima kombinasi produk yang tidak perlu dimana <i>single drug</i> dapat memberikan pengobatan yang tepat • Dosis yang digunakan terlalu rendah untuk menimbulkan respon • Konsentrasi obat dalam serum pasien di bawah range terapeutik yang diharapkan • Waktu profilaksis (<i>presurgical</i> antibiotik diberikan terlalu cepat • Dosis dan fleksibilitas tidak tepat untuk pasien • Terapi obat berubah sebelum terapeutik percobaan cukup untuk pasien
Reaksi obat yang merugikan	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian obat terlalu cepat • Pasien alergi • Pasien dengan faktor risiko yang berbahaya bila obat digunakan • Ketersediaan dari obat dapat menyebabkan interaksi dengan obat lain atau makanan pasien • Efek dari obat dapat diubah substansi makanan

	<p>pasien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efek dari obat diubah enzim inhibitor atau induktor dari obat lain • Efek dari obat diubah dengan pemindahan obat dari <i>binding site</i> oleh obat lain • Hasil laboratorium dapat berubah karena gangguan obat lain
Dosis terlalu tinggi	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis terlalu tinggi • Konsentrasi obat dalam serum pasien di atas terapeutik range obat yang diharapkan • Dosis obat meningkat terlalu cepat • Obat, dosis, rute pemberian formulasi, yang tidak tepat • Dosis dan interval fleksibilitas tidak tepat
Kepatuhan	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien tidak menerima aturan pemakaian obat yang tepat (penulisan, pemberian, pemantauan) • Pasien tidak menuruti rekomendasi yang diberikan untuk pengobatan • Pasien tidak mengambil obat yang diresepkan karena harganya mahal • Pasien tidak mengambil obat yang diresepkan karena kurang mengerti • Pasien tidak menggunakan beberapa obat yang diresepkan secara konsisten karena merasa sudah sehat

(Cipolle, dkk., 1998)

C. Kerangka Konseptual



D. Definisi Operasional

1. *Drug-related Problems (DRPs)* adalah suatu kejadian atau situasi berkaitan dengan terapi obat, yang mempengaruhi secara potensial atau aktual hasil akhir terapi pasien (Cipolle, dkk.,1998).
2. Penatalaksanaan pasien penyakit infark miokard akut dalam penelitian ini adalah terapi obat yang diberikan dokter pada pasien dengan gangguan jantung atau pembuluh darah/ arteri dan vena yang menjalani perawatan di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.
3. Formularium dalam penelitian ini adalah daftar obat baku yang dipakai oleh rumah sakit, termasuk formularium yang dikeluarkan tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.
4. Cara pemberian obat adalah cara obat diberikan/digunakan pada pasien, misalnya ; peroral, injeksi dan lain sebagainya.
5. Lama penggunaan obat adalah jangka waktu satu macam obat digunakan untuk satu orang pasien selama penelitian berlangsung.
6. Obat tanpa indikasi medis artinya adanya obat yang tidak diperlukan atau yang tidak sesuai dengan kondisi medis (Priyanto, 2009).
7. Indikasi tanpa obat artinya kondisi medisnya memerlukan terapi tetapi tidak mendapatkan obat, seperti memerlukan terapi kombinasi untuk mendapatkan efek sinergis atau aditif, terapi preventif untuk mengurangi perkembangan penyakit (Priyanto, 2009).
8. Ketidaktepatan pemilihan obat artinya adanya pemberian obat yang tidak efektif, seperti produk obat tidak efektif berdasarkan kondisi medisnya, obat bukan yang paling efektif untuk mengatasi penyakitnya (Priyanto, 2009).

9. Dosis obat kurang artinya obat tidak mencapai MEC(*minimum effective concentration*) sehingga tidak menimbulkan efek terapi, hal ini disebabkan karena dosis terlalu rendah untuk efek yang diinginkan, interval pemakaian obat terlalu panjang, terjadi interaksi yang menyebabkan berkurangnya bioavailabilitas, durasi obat terlalu pendek (Priyanto, 2009).
10. Efek samping obat artinya timbulnya efek yang tidak diinginkan oleh tubuh, seperti interaksi obat menimbulkan efek yang tidak diinginkan, obat menimbulkan alergi, obat dikontraindikasi karena faktor resiko, obat yang lebih aman diperlukan karena pasiennya beresiko (Priyanto, 2009).
11. Kegagalan memperoleh obat disini adalah apabila seorang pasien selama dirawat pernah 1 kali saja tidak mendapatkan obat maka diasumsikan bahwa pasien tersebut dimasukkan dalam kategori gagal memperoleh obat (Priyanto, 2009).
12. Interaksi obat artinya aksi suatu obat diubah atau dipengaruhi oleh obat lain jika diberikan secara bersamaan (Priyanto, 2009).

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan secara prospektif terhadap suatu populasi terbatas, dengan cara mengumpulkan data rekam medis pasien infark miokard pada tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh; Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah. Kemudian dihitung kejadian *Drug Related Problems* yang terjadi selama periode Maret sampai dengan Mei tahun 2012.

B. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh, yaitu ; Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah. Penelitian ini dilaksanakan selama bulan Maret sampai dengan Mei 2012.

C. Populasi dan Sampel

a. Jenis Data

1. Data Kualitatif

Data kualitatif meliputi masalah-masalah yang ditemukan dalam terapi pengobatan yaitu: terapi obat tambahan, terapi obat yang tidak perlu, salah obat, dosis terlalu rendah, reaksi obat yang merugikan, dosis terlalu tinggi, dan ketidakpatuhan pasien.

2. Data Kuantitatif

Data kuantitatif meliputi ; persentase pasien infark miokard akut berdasarkan jenis kelamin, persentase faktor risiko, persentase pasien yang menggunakan jenis obat, persentase kejadian *Drug Related Problems* dan persentase *outcome* klinik pasien.

b. Sumber Data

Sumber data meliputi data rekam medik pasien infark miokard akut yang menjalani terapi pengobatan di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh, catatan perawat dan sebagai data tambahan dilakukan wawancara dengan keluarga pasien maupun dengan perawat yang merawat pasien infark miokard akut.

D. Prosedur Penelitian

a. Penetapan Obat yang Akan Dievaluasi

Obat yang akan dievaluasi adalah semua obat yang digunakan pada pengobatan pasien infark miokard akut selama menjalani terapi pengobatan di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh periode Maret sampai dengan Mei tahun 2012. .

b. Penetapan Sampel yang Akan Dievaluasi

Populasi adalah semua pasien infark miokard yang tidak komplikasi yang dirawat di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah. Selama bulan Maret sampai dengan bulan Mei tahun 2012.

Sampel adalah semua pasien yang menjalani terapi infark miokard yang tidak komplikasi yang dirawat pada tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh selama bulan Maret sampai dengan bulan Mei tahun 2012.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dengan cara *purposive sampling*.

c. Pengambilan data

Pengambilan data dilakukan melalui pencatatan rekam medik pada tiga rumah sakit umum di provinsi Aceh yang meliputi data kualitatif dan kuantitatif serta kelengkapan data pasien seperti usia, riwayat penyakit, tindakan terhadap penyakit, hasil diagnosa dan lain – lain sebagainya . Data yang diambil dipindahkan ke lembaran pengumpul data. Kekurangan data rekam medik dapat dilengkapi dengan melihat catatan perawat dan melakukan wawancara keluarga pasien maupun dengan perawat yang merawat pasien infark miokard akut.

d. Penetapan Standar Penggunaan Obat

Standard penggunaan obat ditetapkan berdasarkan formularium pada tiga rumah sakit umum tersebut, standard terapi yang berlaku dan literatur-literatur ilmiah lainnya.

E. Analisis Data

1. Analisa Kualitatif

Data kualitatif yang diperoleh dibandingkan dengan kriteria penggunaan obat yang telah ditetapkan dalam *guideline* farmakoterapi infark miokard, Pedoman *Pharmaceutical Care* untuk Sindrom Koroner Akut, *Evidence-Base Pharmacotherapy Acute Coroner Syndrome*, buku-buku informasi obat AHFS dan literatur lain yang mendukung.

2. Analisis Kuantitatif

Data kuantitatif yang ditabulasikan meliputi ; Persentase pasien infark miokard berdasarkan jenis kelamin, persentase faktor risiko, persentase pasien yang menggunakan jenis obat, persentase kejadian *Drug Related Problems* dan persentase *outcome* klinik pasien. Sedangkan untuk melihat kejadian *Drug Related Problems* secara statistik terhadap jumlah jenis obat, jenis kelamin, usia, dan *outcome* pasien pada pengobatan pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di provinsi Aceh di gunakan analisis korelasi *Pearson Correlation* dan *Spearman's Rho*.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Berdasarkan hasil penelitian yang dilaksanakan pada tiga rumah sakit ; Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin Banda Aceh dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah Bireuen selama periode Maret sampai dengan Mei tahun 2012, didapati pasien Penyakit Jantung Koroner (PJK) sebanyak 76 orang pasien, pasien yang terdiagnosa infark miokard akut sebanyak 24 orang pasien, namun sebanyak 7 orang pasien infark miokard akut dikeluarkan dari penelitian karena tidak memenuhi kriteria dari penelitian. Kriteria pasien infark miokard akut yang dimasukkan dalam penelitian adalah pasien infark miokard akut yang tidak ditemukan komplikasi.

Berdasarkan hasil diagnosa yang dilakukan oleh dokter di tiga rumah sakit umum tersebut, maka di dapati sebanyak tujuh belas (17) orang pasien infark miokard akut (tidak ditemukan komplikasi) yang memenuhi kriteria sebagai sampel penelitian.

Adapun hasil penelitian setelah dianalisa secara kuantitatif adalah sebagai berikut :

- a. Persentase pasien infark miokard akut yang dirawat di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh berdasarkan umur dan jenis kelamin.**

Berdasarkan data yang diperoleh dari penelitian, diketahui pasien laki-laki sebanyak 13 orang (76.4%) sedangkan pasien perempuan sebanyak 4 orang (23.5%). Dimana usia rata-rata pasien infark miokard akut adalah 58.6 tahun (lima puluh delapan tahun enam bulan).

b. Persentase faktor risiko pada pasien infark miokard akut yang dirawat di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.

Berdasarkan data yang diperoleh, diketahui persentase faktor risiko pada pasien infark miokard akut yang dirawat di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh adalah sebagai berikut : riwayat penyakit jantung keluarga sebanyak 5 orang pasien (29.4%), riwayat hipertensi sebanyak 7 orang pasien (41.1%), riwayat merokok sebanyak 9 orang pasien (52.9%), obesitas sebanyak 3 orang pasien (17.6%), penyakit penyerta diabetes melitus sebanyak 6 orang pasien (35.2%), pola diet / *life style* yang tidak baik sebanyak 13 orang pasien (76.4%), kurang aktivitas fisik sebanyak 11 orang pasien (64.7%) dan konsumsi alkohol tidak ditemukan (0%).

c. Persentase obat yang digunakan pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.

Berdasarkan data yang diperoleh selama periode Maret-Mei tahun 2012, sebanyak 30 jenis obat yang digunakan pada terapi pengobatan -17 orang pasien infark miokard akut yang dirawat di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara, Rumah Sakit Umum Zainal Abidin Banda Aceh dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Fauziah Bireuen, dengan rincian dan persentase sebagai berikut : Aspilet

digunakan 17 orang pasien (100%), Clopidogrel (CPG@,Plavix@) digunakan 11 orang pasien (64.7%), IsoSorbid DiNitrat (ISDN) digunakan 12 orang pasien (70.5%), Nitrogliserin digunakan 5 orang pasien (29.4%), Simvastatin digunakan 9 orang pasien (52.9%), Diazepam digunakan 13 orang pasien (76.4%), Morfin digunakan 9 orang pasien (52.9%), Metoprolol digunakan 6 orang pasien (35.2%), NaCl digunakan 8 orang pasien (47 %). KSR digunakan 2 orang pasien (11.7%), Digoxin digunakan 1 orang pasien (14.2%), Captopril digunakan 6 orang pasien (35.2%), Furosemid digunakan 3 orang pasien (17.6%), Laxadin syrup digunakan 16 orang pasien (94.1%), Heparin digunakan 4 orang pasien (23.5%), Alprazolam digunakan 1 orang pasien (14.2%), Amlodipin digunakan 2 orang pasien (11.7%), Streptase digunakan 7 orang pasien (41.1%), Diltiazem digunakan 4 orang pasien (23.5%), Propanolol digunakan 1 orang pasien (14.2%), Bisoprolol digunakan 6 orang pasien (35.2%), Ranitidin digunakan 10 orang pasien (58.8%), Deksametason digunakan 7 orang pasien (41.1%), Difenhiramin digunakan 7 orang pasien (41.1%), Lectonal digunakan 1 orang pasien (14.2%), Dulcolax digunakan 1 orang pasien (14.2%), Glimepirid digunakan 6 orang pasien (35.2 %), Ambroxol digunakan 3 orang pasien (17.6%), Cefotaxime digunakan 1 orang pasien (14.2%) dan Asam mefenamat digunakan 2 orang pasien (11.7%).

d. Persentase *Drug Related Problems* pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.

Berdasarkan data yang diperoleh, persentase *Drug Related Problems* yang terjadi adalah sebagai berikut :

Tabel 4.1 Persentase *Drug Related Problems* pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di

propinsi Aceh.

No	<i>Drug Related Problems</i>	Jumlah Pasien	Persentase
1	Terapi obat tambahan	17	100%
2	Terapi obat yang tidak perlu	0	0 %
3	Salah obat	0	0 %
4	Reaksi obat yang merugikan/efek samping obat	9	52.9%
5	Dosis terlalu rendah	2	11.7%
6	Dosis terlalu tinggi	1	5.8%
7	Ketidakpatuhan pasien	2	11.7%

B. Pembahasan

Adapun *Drug Related Problems* pada terapi pengobatan pasien infark miokard akut yang dirawat di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh, dapat di jelaskan sebagai berikut :

a. Terapi obat tambahan

Terapi obat tambahan terjadi pada pasien dengan kondisi yang membutuhkan kombinasi farmakoterapi untuk mencapai efek sinergis atau potensi (Cipolle, dkk., 1998).

Setelah dilakukan penelusuran literatur terhadap obat-obat yang digunakan pada farmakoterapi pasien infark miokard akut menurut *Evidence-Based Pharmacotherapy* untuk ST-segmen Elevation dan Non-segmen elevation sindrom koroner akut, maka ditemukan adanya obat terapi obat tambahan yaitu : Ranitidin, Laxadin, Deksametason, Difenhiramin, Dulcolax, Glimepirid, Ambroxol, Cefotaxime dan KCL.

1. Laxadin dan Dulcolax

Laxadin dan dulcolax merupakan obat pencahar yang bekerja dengan cara merangsang gerakan peristaltis usus besar, menghambat reabsorpsi air dan melicinkan jalannya tinja. Laxadin membantu pengobatan konstipasi. Peresepan laxadin dimaksudkan sebagai obat pencahar memudahkan pasien untuk melancarkan jalanya tinja dan supaya tidak mengedan.

2. Ranitidin

Ranitidin merupakan histamin H₂ reseptor antagonis yang menghambat produksi asam lambung. Hal ini biasanya digunakan dalam pengobatan penyakit ulkus peptikum dan *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD). Ranitidin memiliki efek antiemetik yang biasanya diberikan sebelum operasi. Ranitidin diberikan secara IV pada unit perawatan intensif untuk pasien sakit kritis (terutama yang geriatri) untuk mengurangi risiko perdarahan lambung. Ranitidin juga dapat ikut diberikan dengan NSAID untuk mengurangi risiko ulserasi. *Proton pump inhibitor* lebih efektif untuk pencegahan akibat *NSAID-induced ulcers*. Efek samping dari ranitidin adalah menurunkan perfusi mukosa pada pasien dengan gagal ginjal atau jantung akut dan meningkatkan risiko kematian (Jakob SM. dkk.,2005). Ranitidin dan histamin H₂ reseptor antagonis mungkin meningkatkan risiko pneumonia pada pasien rawat inap (Mallow S. dkk., 2004).

3. Cefotaxime

Cefotaxime merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai khasiat bakterisidal dan bekerja dengan menghambat sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. Cefotaxime memiliki aktivitas spektrum yang lebih luas terhadap organisme gram positif dan gram negatif. Pada pengobatan

dengan Cefotaxime, bila pasien memiliki volume distribusi sangat kecil, sebagian besar obat ada didalam darah. Cefotaxime merupakan antibiotik spektrum luas dapat mengubah flora normal dari usus dan menyebabkan pertumbuhan yang berlebihan dari *Clostridia*. *Toxin* yang dihasilkan *Clostridium difficile* merupakan penyebab *colitis* (<http://en.wikipedia.org/wiki/Cefotaxime>).

4. Glimepiride

Glimepiride diindikasikan pada pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 ; modus kerjanya adalah untuk meningkatkan produksi insulin oleh pancreas, atau dengan kata lain glimepiride bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan perangsangan sekresi insulin dari sel beta pankreas yang masih berfungsi. Selain itu, aktivitas sulfonilurea seperti glimepiride dapat juga melalui efek ekstra pankreas, hal ini didukung oleh studi preklinis dan klinis yang menunjukkan bahwa pemberian glimepiride dapat meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin. Efek samping dari penggunaan glimepiride yaitu : gangguan gastrointestinal (GI) trombotopenia (jarang), leukopenia, anemia hemolitik, dan kadang-kadang terjadi reaksi alergi. Pada minggu-minggu pertama pengobatan, terjadi peningkatan risiko hipoglikemia (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0000981/>).

Interaksi obat glimepiride ; a). Risiko hipoglikemia akan meningkat pada pemberian glimepiride bersama-sama dengan obat-obat tertentu, yaitu NSAID dan obat lain dengan ikatan protein tinggi, seperti salisilat, sulfonamida, kloramfenikol, kumarin, probenesid, MAO inhibitors, b adrenergic blocking agents b). Pemberian propranolol (40 mg tid) dan glimepiride meningkatkan C_{max}, AUC dan T_{1/2} dari glimepiride sebesar 23%, 22% dan 15% serta menurunkan CL/f sebesar 18%, maka pasien perlu diperingatkan akan potensi hipoglikemia yang dapat terjadi. (<http://www.dechacare.com/Glimipiride-P598.html>)

5. Ambroxol

Ambroxol adalah obat untuk penyakit saluran napas akut dan kronis yang disertai sekresi bronkial yang abnormal, khususnya pada eksaserbasi dan bronkitis kronis, bronkitis asmatik, asma bronkial. Interaksi obat dapat terjadi bila kombinasi ambroksol dengan obat-obatan lain dimungkinkan, terutama yang berhubungan dengan sediaan yang digunakan sebagai obat standar untuk sindroma bronkitis (glikosida jantung, kortikosterida, bronkopasmlitik, diuretik dan antibiotik) (<http://www.dechacare.com>).

6. KCL

KCL atau kalium klorida digunakan untuk mengatasi kekurangan atau penurunan kadar kalium darah. Penggantian kehilangan kalium terutama diperlukan :1). Pada penggunaan digoksin atau obat-obatan anti *arrhythmia*, hal ini karena kekurangan kalium dapat menginduksi aritmia. 2). Pada pasien dengan hiperaldosteronis sekunder, misalnya stenosis arteri ginjal, sirosis hati, sindrom nefrotik dan gagal jantung yang berat dan 3). Pada pasien yang banyak kehilangan kalium melalui feses, seperti : diare kronik yang berhubungan dengan intestinal malabsorpsi atau penyalahgunaan laksatif. Selain itu, kalium juga diberikan untuk mengatasi kekurangan kalium pada penderita lanjut usia karena asupan kalium yang kurang memadai dan diperlukan selama penggunaan obat jangka panjang yang diketahui dapat menginduksi kehilangan kalium (seperti kortikosteroid). Suplemen kalium jarang diperlukan pada penggunaan dosis rendah diuretik pada pengobatan hipertensi; untuk mencegah terjadinya hipokalemia pada penggunaan diuretik seperti furosemid atau tiazida untuk menghilangkan oedema, lebih direkomendasikan penggunaan diuretik hemat kalium dari pada memberikan penambahan suplemen kalium pada obat-obat tersebut. Efek samping yang

ditimbulkan seperti mual dan muntah (gejala yang berat dapat merupakan tanda obstruksi) sehingga rendahnya kepatuhan pengobatan merupakan kendala utama efektifitas obat; jika memungkinkan penggunaan diuretik hemat kalium lebih dianjurkan dan efek samping yang lain berupa ulserasi pada oesophagus dan usus kecil. Efek samping yang jarang terjadi *skin rash*. Interaksi dengan obat lain dapat meningkatkan efek/toksisitas : diuretic hemat kalium, substitusi garam, ACE inhibitor, siklosporin dan obat yang mengandung kalium seperti garam kalium dari penisilin (<http://dinkes.tasikmalayakota.go.id>).

b. Terapi obat yang tidak perlu

Berdasarkan hasil pengamatan, tidak ditemukan adanya pemberian obat yang tidak perlu pada saat perawatan 17 orang pasien infark miokard akut di tiga rumah umum di propinsi Aceh.

Terapi obat yang diberikan kepada pasien infark miokard akut telah sesuai dengan kondisi pasien tersebut. Peresepan obat-obatan tersebut juga telah sesuai dengan formularium masing-masing rumah sakit.

c. Salah obat

Berdasarkan data yang diperoleh, tidak ditemukan adanya kesalahan pemberian obat pada pasien infark miokard akut di tiga rumah umum di propinsi Aceh. Obat-obat yang diberikan kepada pasien telah sesuai dengan kondisi dan indikasi pada pasien tersebut.

d. Dosis terlalu rendah dan dosis terlalu tinggi

Berdasarkan hasil pengamatan dan penelusuran ditemukan adanya pemberian obat kepada dua orang pasien (11.7%) dengan dosis terlalu rendah, yaitu pemberian aspirin 80 mg kunyah pada awal terapi. Menurut hasil penelusuran literatur. Dosis awal (*loading doses*) diberikan sebesar 160-325 mg diikuti dengan

dosis harian sebesar 75-162 mg. Pemberian aspirin dengan dosis rendah mengakibatkan efek antiplatelet baru muncul dalam kurun waktu beberapa hari. Disamping itu juga ditemukan adanya 1 orang pasien (5.8%) dengan dosis berlebih tinggi, hal ini terjadi pada pemakaian obat pencahar (laxadin®) yang seharusnya 1 xCl tetapi keluarga pasien tersebut memberikan 2 kali (ketidak sengaja karena lupa).

e. Reaksi obat yang merugikan

Interaksi obat adalah situasi di mana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, yaitu meningkatkan atau menurunkan efeknya, atau menghasilkan efek baru yang tidak diinginkan atau direncanakan. Interaksi dapat terjadi antar-obat atau antara obat dengan makanan serta obat-obatan herbal (<http://kamuskesehatan.com>). Secara teoritis, semua obat yang di gunakan pada terapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh tersebut berpotensi terjadinya interaksi obat apabila digunakan secara bersamaan. Interaksi obat tersebut dapat merugikan atau menguntungkan, tempat dan mekanisme interaksi obat-pun berbeda-beda.

Berbagai studi menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara jumlah obat yang gunakan dengan kejadian efek samping obat. Artinya, makin banyak jenis obat yang diresepkan pada individu-individu usia lanjut, makin tinggi pula kemungkinan terjadinya efek samping. Secara epidemiologis, 1 dari 10 orang (10%) akan mengalami efek samping setelah pemberian 1 jenis obat. Risiko ini meningkat mencapai 100% jika jumlah obat yang diberikan mencapai 10 jenis atau lebih. Secara umum angka kejadian efek samping obat pada usia lanjut mencapai 2 kali

lipat kelompok usia dewasa. Obat-obat yang sering menimbulkan efek samping pada usia lanjut antara lain analgetika, antihipertensi, antiparkinson, antipsikotik, sedatif dan obat-obat gastrointestinal. Sedangkan efek samping yang paling banyak dialami antara lain hipotensi postural, ataksia, kebingungan, retensi urin dan konstipasi. (<http://www.farklin.com>).

Berdasarkan hasil pengamatan, ditemukan pasien yang mengalami efek samping obat sebanyak 9 orang atau 52.9%, efek samping yang umum dialami pasien seperti; sakit kepala, pusing (karena perubahan tekanan darah), mual, mulut kering dan gangguan pencernaan.

f. Ketidakpatuhan/Kepatuhan Pasien

Kepatuhan pasien sangat menentukan keberhasilan pengobatan pada pasien tersebut. Dari hasil pengamatan, terdapat 2 orang pasien atau 2.7 % pasien yang tidak patuh selama terapi pengobatan, dimana pasien tersebut pernah satu kali tidak meminum obat yang telah diresepkan.

g. Hubungan kejadian *Drug Related Problems* secara statistik terhadap, jumlah obat, jenis obat, jenis kelamin, usia dan *out come* pasien.

Untuk melihat hubungan kejadian *Drug Related Problems* secara statistik terhadap ; jumlah jenis obat, jenis kelamin, usia dan *out come* maka dilakukan uji korelasi. Uji korelasi merupakan teknik statistik yang digunakan untuk menguji ada/tidaknya hubungan serta arah hubungan dari dua variabel atau lebih. Besar kecilnya hubungan antara dua variabel dinyatakan dengan bilangan koefisien korelasi. Dimana, besarnya koefisien korelasi adalah -1, 0, +1, dengan arah hubungan : Positif (koefisien 0 sampai dengan 1), Negatif (koefisien 0 sampai dengan -1) dan Nihil (koefisien 0). Uji korelasi kejadian *Drug Related Problems* dilakukan secara parsial pada masing variabel dan keseluruhan variabel.

Tabel 4.2 Hubungan kejadian DRPs dengan jumlah jenis obat yang diberikan kepada pasien.

<i>Pearson Correlation</i>	Kejadian	Σ Jenis Obat
Kejadian Correlation Coefficient	1	.300
Sig. (2-tailed)		.107
N	30	30
Σ Jenis Obat Correlation Coefficient	.300	1
Sig. (2-tailed)	.107	
N	30	30

Hipotesa :

Ho = Tidak ada hubungan antara kejadian DRPs dengan jumlah jenis Obat.

H1 = Ada hubungan antara kejadian DRPs dengan jumlah jenis obat.

Berdasarkan hasil uji korelasi dengan menggunakan *Pearson Correlation* pada tabel 4.2, didapati nilai $r = 0,300$ lebih besar dari 0,05, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa ada hubungan antara kejadian DRPs dengan jumlah jenis obat, dimana kejadian DRPs akan meningkat sesuai jumlah jenis obat yang di konsumsi oleh pasien. (Karena koefisien korelasinya bernilai positif maka Ho ditolak).

Tabel 4.3 Hubungan antara kejadian DRPs dengan jenis kelamin pasien.

Spearman's rho	Kejadian	Jenis Kelamin
Kejadian Correlation Coefficient	1.000	-.183
Sig. (2-tailed)		.482
N	17	17
Jenis Kelamin Correlation Coefficient	-.183	1.000
Sig. (2-tailed)	.482	
N	17	17

Non Parametric Correlations Spearman's rho

Hipotesa :

Ho = Tidak ada hubungan antara kejadian DRPs dengan jenis kelamin Pasien.

H1 = Ada hubungan antara kejadian DRPs dengan jenis kelamin pasien.

Berdasarkan hasil uji korelasi dengan menggunakan *Spearman's rho Correlation* pada tabel 4.3, didapati nilai $r = -0,183$ lebih besar dari 0,05, dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak ada hubungan antara kejadian DRPs dengan jenis kelamin pasien karena koefisien korelasinya bernilai negatif (Ho diterima). Arah hubungan dilihat dari arah korelasi karena koefisien korelasinya negatif, dalam hal ini dapat dikatakan bahwa tidak ada hubungan pemakaian obat oleh pasien menurut jenis kelamin terhadap kejadian DRPs.

Tabel 4.4 Hubungan antara kejadian DRPs dengan usia pasien.

Pearson Correlation	Kejadian	Usia
Kejadian Correlation Coefficient	1	.334
Sig. (2-tailed)		.191
N	17	17

Usia	Correlation Coefficient	.334	1
	Sig. (2-tailed)	.191	
	N	17	17

Hipotesa :

Ho = Tidak ada hubungan antara kejadian DRPs dengan usia pasien.

H1 = Ada hubungan antara kejadian DPRs dengan usia pasien.

Berdasarkan hasil uji korelasi dengan menggunakan *Pearson Correlation* pada tabel 4.4, didapati nilai $r = 0,334$ lebih besar dari 0,05, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa ada hubungan antara kejadian DRPs dengan usia pasien karena koefisien korelasinya bernilai positif (Ho ditolak).

Seiring dengan bertambahnya usia maka terjadi penurunan fungsi berbagai organ tubuh dan munculnya berbagai jenis penyakit. Sehubungan dengan respon obat terhadap fungsi berbagai organ tubuh yang menurun, ada kemungkinan bahwa kecepatan dan derajat absorpsi, metabolisme, maupun ekskresi obat berubah pada usia lanjut. Pasien-pasien usia lanjut relatif lebih sensitif terhadap aksi beberapa obat dibanding kelompok usia muda. Hal ini memberi petunjuk adanya perubahan interaksi farmakodinamika obat terhadap reseptor yang nampaknya merupakan hasil perubahan farmakokinetika atau hilangnya respons homeostatis. Berbagai penelitian klinik menunjukkan bahwa usia lanjut ternyata lebih sensitif terhadap analgetika, alkaloida, opium, beberapa sedatif dan tranquilizer, serta beberapa jenis obat lainnya (<http://www.farklin.com>).

Tabel 4.5 Hubungan antara kejadian DRPs dengan jumlah jenis obat, usia, jenis kelamin dan *outcome* pasien.

Model Summary				
Model	R	R Square	Adjusted R	Std. Error of

			Square	the Estimate
1	.408 ^a	.166	-.111	1.27843

a. Predictors: (Constant), Outcome, Jenis kelamin, Usia, Jumlah jenis obat

Berdasarkan hasil uji korelasi dengan menggunakan *Pearson Correlation* pada tabel 4.5, didapatkan $R = 0,408$, hal ini berarti bahwa ada hubungan antara kejadian DRPs dengan jumlah jenis obat, usia dan *outcome* pasien.

1. Persentase faktor risiko pada pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.

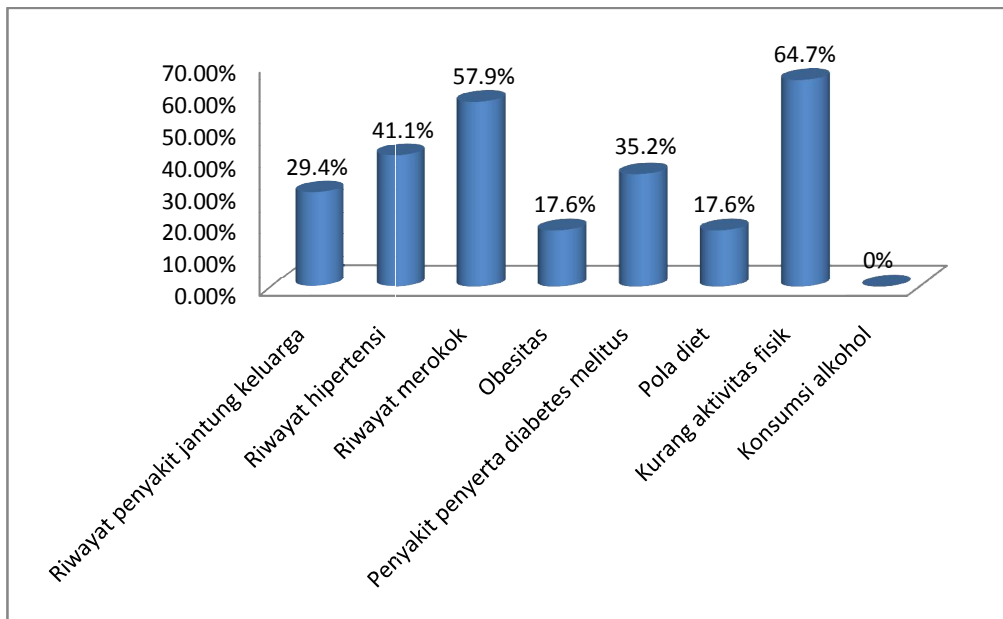


Diagram 1. Persentase faktor risiko pada pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit propinsi Aceh.

Berdasarkan diagram 1, persentase faktor risiko pada pasien infark miokard akut yang di rawat di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh yaitu ; 5 orang atau 29.4% pasien mempunyai riwayat penyakit jantung keluarga, riwayat hipertensi ditemukan pada 7 orang pasien (41.1%), 9 orang pasien dengan riwayat merokok (57.9%), 3 orang pasien dengan obesitas (17.6%), diabetes mellitus ditemukan pada 6 orang pasien (35.2%), 9 orang pasien dengan pola diet yang tidak bagus (90%), 11 orang pasien kurang melakukan aktivitas fisik (64.7%) dan konsumsi alkohol tidak ditemukan (0%).

Secara umum dapat dikatakan bahwa tingginya faktor resiko seperti ; riwayat hipertensi ditemukan pada 7 orang pasien (41.1%), riwayat merokok (57.9%), pola diet 13 orang pasien (76.4%) dan aktivitas fisik (64.7%) yang merupakan penyebab utama penyakit jantung koroner/ infark miokard akut pada masyarakat Aceh, khususnya suku Aceh, tak terlepas dari *life style* orang Aceh yang buruk terhadap kesehatan. Hal tersebut sesuai dengan data yang disampaikan oleh Dinas Kesehatan Aceh tahun 2009 dan data Dinas Kesehatan kota Banda Aceh tahun 2011.

Menurut data Dinas Kesehatan Aceh tahun 2009, berdasarkan survei yang dilakukan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2007, terungkap cara hidup kurang sehat masyarakat Aceh. Orang Aceh suka memakan makanan berlemak, perokok berat dan kurang melakukan aktivitas fisik, yang merupakan penyebab utama penyakit jantung dan stroke (sesuai data Riset Kesehatan Dasar adalah 95,9%). Menurut data Dinas Kesehatan Aceh pada tahun 2009, perilaku kesehatan masyarakat Aceh yang buruk menyebabkan tingkat prevalensi terkena

penyakit jantung mencapai 12,6% dan prevalensi terkena stroke mencapai 16,6% (<http://www.rakyataceh.com> Sabtu 16 Mei 2009). Sedangkan menurut data Dinas Kesehatan kota Banda Aceh (27 Desember 2011), Aceh berada di urutan 15 secara nasional sebagai Provinsi dengan perokok terbanyak. Sebanyak 80 persen laki-laki dewasa di Provinsi itu adalah perokok yang rata-rata bisa menghabiskan 18 batang rokok dalam sehari.

Hasil survei menunjukkan bahwa delapan dari 10 laki-laki dewasa di Aceh adalah orang yang merokok. Hal tersebut merupakan penyebab utama orang Aceh terkena serangan jantung, stroke, kanker dan bronkhitis (www.okezone.com).

2. Persentase *Drug Related Problems* pada pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.

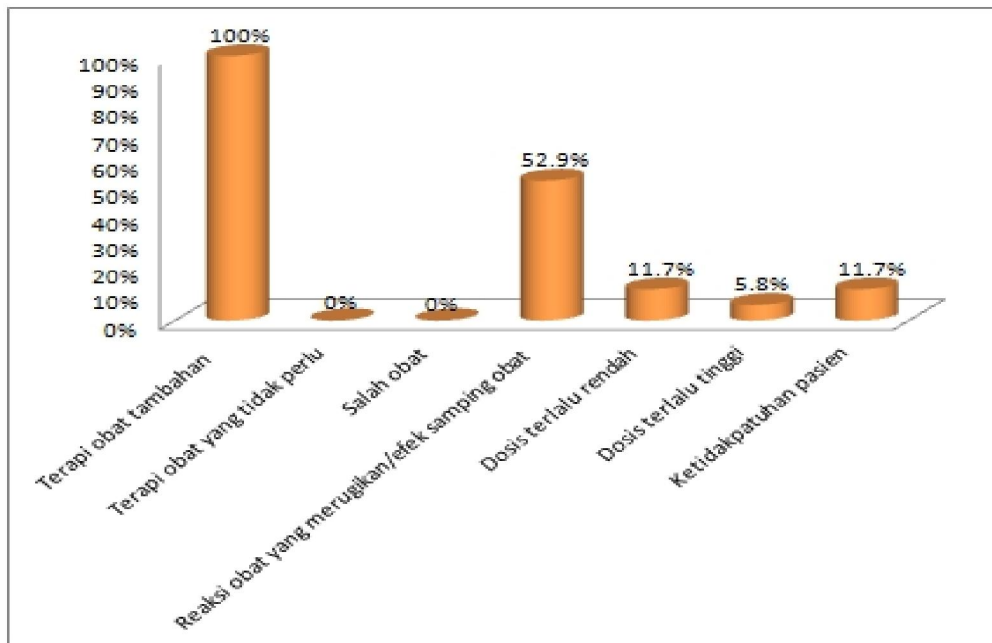


Diagram 2. Persentase *Drug Related Problems* pada pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.

Berdasarkan diagram 2, terlihat persentase *Drug Related Problems* pada pasien infark miokard akut yang dirawat di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh

yaitu ; terapi obat tambahan sebanyak 17 orang pasien (100%), terapi obat yang tidak perlu (0%), salah obat (0%), reaksi obat yang merugikan sebanyak 9 orang pasien (52.9%), dosis terlalu rendah sebanyak 2 orang pasien (11.70%), dosis terlalu tinggi sebanyak 1 orang pasien (5.8%) dan ketidakpatuhan pasien sebanyak 2 orang (11.70%).

3. Persentase jenis obat yang di gunakan pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.

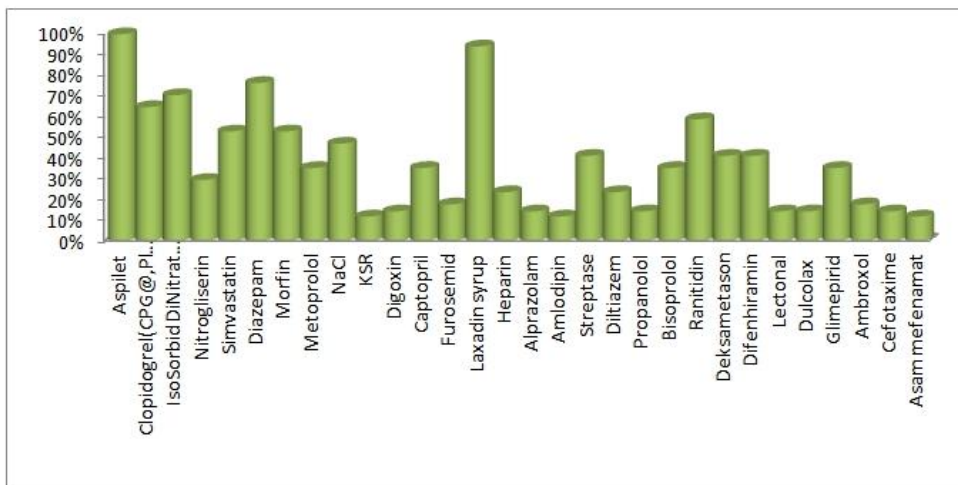


Diagram 3. Persentase jenis obat yang di gunakan pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh.

Diagram 3 menjelaskan persentase jenis obat yang di gunakan pada farmakoterapi pasien infark miokard akut di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh. Adapun rincian persentase jenis-jenis obat tersebut adalah sebagai berikut : Aspilet digunakan 17 orang pasien (100%), Clopidogrel (CPG@,Plavix@) digunakan 11 orang pasien (64.7%), IsoSorbidiNitrat (ISDN) digunakan 12 orang pasien (70.5%), Nitrogliserin digunakan 5 orang pasien (29.4%), Simvastatin digunakan 9

orang pasien (52.9%), Diazepam digunakan 13 orang pasien (76.4%), Morfin digunakan 9 orang pasien (52.9%), Metoprolol digunakan 6 orang pasien (35.2%), NaCl digunakan 8 orang pasien (47 %). KSR digunakan 1 orang pasien (14.2%), Digoxin digunakan 1 orang pasien (14.2%), Captopril digunakan 6 orang pasien (35.2%), Furosemid digunakan 3 orang pasien (17.6%), Laxadin syrup digunakan 16 orang pasien (94.1%), Heparin digunakan 4 orang pasien (23.5%), Alprazolam digunakan 1 orang pasien (14.2%), Amlodipin digunakan 2 orang pasien (11.7%), Streptase digunakan 7 orang pasien (41.1%), Diltiazem digunakan 4 orang pasien (23.5%), Propanolol digunakan 1 orang pasien (14.2%), Bisoprolol digunakan 6 orang pasien (35.2%), Ranitidin digunakan 10 orang pasien (58.8%), Deksametason digunakan 7 orang pasien (41.1%), Difenhiramin digunakan 7 orang pasien (41.1%), Lectonal digunakan 1 orang pasien (14.2%), Dulcolax digunakan 1 orang pasien (14.2%), Glimepirid digunakan 6 orang pasien (35.2 %), Ambroxol digunakan 3 orang pasien (17.6%), Cefotaxime digunakan 1 orangpasien (14.2%), Asam mefenamat digunakan 2 orang pasien (11.7%) dan KCL digunakan 1 orang pasien (14.2%).

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa data maka dapat kita katakan bahwa penatalaksanaan/farmakoterapi pada pasien infark miokard akut telah sesuai dengan Pedoman *Pharmaceutical Care* Untuk Pasien Penyakit Jantung Koroner : Fokus Sindrom Koroner Akut yang diterbitkan oleh Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2006, dan juga sesuai dengan *Evidence-Base Pharmacotherapy Acute Coroner Syndrome* yang diterbitkan oleh *American Heart Association*.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

C. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan, yaitu :

1. *Drug Related Problems* yang terjadi pada farmakoterapi pasien infark miokard di tiga rumah sakit umum di propinsi Aceh yaitu ; terapi obat tambahan (100%), reaksi obat yang merugikan/efek samping obat (52.9%), dosis obat terlalu rendah (11.7%) dosis obat terlalu tinggi (5.8%), dan ketidakpatuhan pasien (11.7%).
2. Hasil uji korelasi didapatkan $R= 0,408$, hal ini berarti adanya hubungan antara kejadian *Drug Related Problems* pada farmakoterapi pasien infark miokard akut dengan jumlah jenis obat yang digunakan, usia pasien, jenis kelamin pasien dan *outcome* pasien.

D. Saran

Adapun saran yang dapat diberikan, yaitu :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kejadian *Drug Related Problems* pada pasien infark miokard akut yang komplikasi guna untuk membandingkan kejadian *Drug Related Problems*.
2. Perlu dilakukan monitoring dan evaluasi obat yang digunakan pada pengobatan pasien infark miokard akut yang dirawat di rumah sakit umum di propinsi Aceh, guna untuk meminimalisasikan permasalahan yang tidak diinginkan terkait dengan penggunaan obat dan efek samping obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Adigun, A ; Ajayi, AA. 2001. *The effects of enalapril-digoxin-diuretic combination therapy on nutritional and anthropometric indices in chronic congestive heart failure: preliminary findings in cardiac cachexia*. European Journal of Heart Failure 3 (3): 359–63. doi:10.1016/S1388-9842(00)00146-X. PMID 11378008.
- Anker, S ; Ponikowski, P ; Varney, S ; Chua, T; Clark, A ; Webbpeploe, K; Harrington, D; Kox, W et al., 1997. *Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure*. The Lancet 349 (9058): 1050–3. doi:10.1016/S0140-6736(96)07015-8. PMID 9107242.
- Anonymous,1979, *Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature*. Circulation 59 (3): 607–9
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 2000, *Myocardial infarction redefineda consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction* . J Am Coll Cardiol 36 (3): 959–69.
- Aslam, M., Tan, C.K., Prayitno, A., 2007, *Farmasi Klinis : Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Jakarta : Penerbit PT Elex Media Kompusindo Kelompok Gramedia.
- Ajayi, Adesuyi A.; Campbell, Brian C.; Howie, Catherine A.; Reid, John L.,. 1985. *Acute and Chronic Effects of the Converting Enzyme Inhibitors Enalapril and Lisinopril on Reflex Control of Heart Rate in Normotensive Man*. Journal of Hypertension 3 (1): 47–53. doi:10.1097/00004872-198502000-00008. PMID 2987341.
- Adigun, AQ ; Asiyabola B, Ajayi AA,. 2001. *Cardiac autonomic function in Blacks with congestive heart failure: vagomimetic action, alteration in sympathovagal balance, and the effect of ACE inhibition on central and peripheral vagal tone*. Cell Mol Biol (Noisy le grande) 47 (6): 1063–7. PMID 11785658.
- Arcangelo V.P.; Peterson A.M., 2006. *Pharmacotherapeutics for advanced practice: a practical approach*. Lippincott Williams & Wilkins. pp. 205. ISBN 9780781757843. Retrieved 2010-09-07.

- American Society of Health System Pharmacists. *AHFS Consumer Medication Information*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0000981/>. di akses tanggal 2 Juli 2012.
- Binkley, PF; Haas, GJ; Starling, RC; Nunziata, E; Hatton, PA; Leier, CV; Cody, RJ, . 1993. *Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol* 21 (3): 655–61. doi:10.1016/0735-1097(93)90098-L.PMID 8436747.
- Bemt P.M, Egberts T.C, deJong-van den Berg L.T, Brouwers J.R, *Drug Saf.*2000;22 (4) : 321-33.
- Cipolle R.J, Strand L.M, Morley P.C, 1998, *Pharmaceutical Care Practice*, McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Chan D, Leong NG., dkk, 2010, *Biomarkers in acute myocardial infarction* ,BMC Medicine 2010, 8:34, United Kingdom.
- Cohn, 2000, *New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. The Archives of Internal Medicine* 160 (16): 2432. PMID 1132285
- Cooper; Hernandez-Diaz, S; Arbogast, PG; Dudley, JA; Dyer, S; Gideon, PS; Hall, K; Ray, WA , 2006. *Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors*. *The New England journal of medicine* 354 (23): 2443–51. doi:10.1056/NEJMoa055202. PMID 16760444.
- Curtis M. Rimmerman, 2010, *Coronary Artery Disease*. The Cleveland ClinicFoundation,<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/disease-management/cardiology/coronary-artery-disease/>
- Clément K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg A.,1995. *Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity*. *The New England Journal of Medicine* 333 (6): 352–354. doi:10.1056/NEJM199508103330605. PMID 7609752.
- Cummings P B., 2004. *Human Physiology*, Silverthorn .
- Cruickshank JM,. 2010. *Beta blockers in hypertension*. *Lancet* 376 (9739): 415; author reply 415–6. doi:10.1016/S0140-6736(10)61217-2. PMID 20692524.
- Dipiro JT.dkk., 2008, *Pharmacotherapy Principles & Practice*, The McGraw-Hill Companies, Inc, United States of America.
- Dohi T, Daida H. 2010, *Change of concept and pathophysiology in acute coronary syndrome in Japanes*, *Nippon Rinsho* 68 (4): 592–6

- Djohan T B A., 2004, *Patofisiologi dan Penatalaksanaan Penyakit Jantung Koroner*, artikel e-USU Repository 2004, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2006, *Pharmaceutical Care Untuk Pasien Penyakit Jantung Koroner : Fokus Sindrom Koroner Akut*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Elliott WJ, Meyer PM., 2007, *Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis*. Lancet 369 (9557): 201–207. doi:10.1016/S0140-6736(07)60108-1. PMID 17240286.
- Fernandes-LLimos F., J.Faus.M., Gastelurrutia. M. A., Baena. M. I., Martinez. F.M., 2005, *Evolution of the concept of Drug- Related Problems : outcome as the focus of the new paradigm*, Farmacoterapeutico 3(4) : 167-188.
- Farizal. (2011). *Drug Related Problems (DRPs) pada Pasien Stroke di ICU (Intensive Unit Care) Rumah Sakit Stroke Nasional Bukittinggi*, Artikel, Program Pascasarjana Universitas Andalas, Padang.
- Fein, A. 2009. *ACE inhibitors worsen inflammatory pain*. Medical Hypotheses 72: 757.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J., 1999. *Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis*, BMJ 318 (7200): 1730–7. PMC 31101. PMID 10381708. Retrieved 2010-09-06.
- Frishman W.H.; Cheng-Lai A, Nawarskas J., 2005, *Current Cardiovascular Drugs*. Current Science Group. pp. 152. ISBN 9781573402217.
- Floriddia D.G, 2000, *Management of Medication Errors*, American Pharmaceutical Association Annual Meeting.
- Fenton DE, dkk., 2006, *Myocardial infarction - eMedicine*, <http://emedicine.medscape.com/article/155919> di akses 12 Pebruari 2012.
- Hoogwerf; Young, JB., 2000, *The HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not*. Cleveland Clinic journal of medicine 67 (4): 287–93. PMID 10780101
- Jasek W., 2007, *Austria-Codex*. Vienna: Österreichischer Apothekerverlag, Germany. ISBN 3-85200-181-4.
- Jonathan R., dkk, 2003, *Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias*. European Heart Journal (2003) 24, 1719–1726.
- Jakob SM, Parviainen I, Ruokonen E, et al. (2005). *Lack of effect of ranitidine on gastric luminal pH and mucosal PCO2 during the first day in the ICU*. Acta

Anaesthesiol Scand 49 (3): 390–396. DOI:10.1111/j.1399-6576.2005.00651.x.

- Kosuge, M dkk., 2006 *Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction*, Circulation Journal 70 (3): 222–226
- Krijnen PA, Nijmeijer R, Meijer CJ, Visser CA, Hack CE, Niessen HW. 2002, *Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction*, J Clin Pathol 55 (11): 801–1.
- Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Fukunami M, Koretsune Y, Takeda H, Hori M. *Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention*. Am J Cardiol. 2003; 92 . :1150-1154
- Kaplan B., Mason N.A., Shimp L.A., Ascione F.J., 1994, *Chronic Hemodialysis Patients. Part I: Characterization and Drug-Related Problems*, The Annals of Pharmacotherapy 28(3): 316-319.
- Kabo P., 2010. *Bagaimana Menggunakan Obat-obatan Kardiovaskular Secara Rasional*. Edisi Pertama. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Lawrence D., 1992, *Yale Heart Book ; Heart Attacks And Coronary Artery Disease*. Yale University School of Medicine. UK.
- Mallinson T, 2010, *Myocardial Infarction Focus on First Aid* (15): 15. Di akses tanggal 13 Pebruari 2012.
- Moe KT, Wong P., 2010. *Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome*. Ann. Acad. Med. Singap. 39 (3): 210–5.
- Myrth R., 2011, *Perubahan Gambaran EKG pada Sindrom Koroner Akut (SKA)*. CDK 188 - vol. 38 no. 7 . November 2011. Jakarta.
- Munther K. Homoud, MD., 2008. *Coronary Artery Disease*. online. <http://ocw.tufts.edu/data/50/636849.pdf> di akses tanggal 2 Juli 2012.
- Muhlis, M. 2008. *Uji Sensitifitas Bakteri Staphylococcus Aureus yang Diperoleh dari Hapusan Faring Pasien Penderita ISPA di Poli Umum Salah Satu RSU Swasta di Yogyakarta Terhadap Antibiotika yang Biasa Digunakan*.
- Mendis, S.; Puska, P.; Norrving, B., 2011, *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*, ISBN 978 92 4 156437 3.

- Mayor S., 2006, *NICE removes beta blockers as first line treatment for hypertension*. BMJ 333 (7557): 8–8. doi:10.1136/bmj.333.7557.8-a. PMC 1488775. PMID 16809680.
- Maton, Anthea., 1993. *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall. ISBN 0-13-981176-1.
- Mayo Clinic, 2010, *Coronary artery disease*, Mayo Foundation for Medical Education and Research, artikel, <http://www.mayoclinic.com/health/coronaryarteryisease/DS00064>, di akses tanggal 13 Pebruari 2012.
- Molinaro; Cugno, M; Perez, M; Lepage, Y; Gervais, N; Agostoni, A; Adam, A (2002). *Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin*. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 303 (1): 232–7. doi:10.1124/jpet.102.038067. PMID 12235256.
- Meyboom, R.H.B., Lindquist, M., Egbert, A.C.G., 2000, *An ABC of Drug Related Problems, Drug Safety* 22(6):415-423.
- Mallow S, Rebuck JA, Osler T, et al. (2004). *Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients?*. Curr Surg 61 (5): 452–458. DOI:10.1016/j.cursur.2004.03.014. PMID 15475094.
- McDonough R.P., Doucette W.R., 2003, *Drug therapy management : an empirical report of drug therapy problems, pharmacists intervention, and results of pharmacists' action*, J Am Pharm Assoc (Wash DC), 43(4) : 511-518
- National Heart, 2006, *Lung and Blood Institute . Heart Attack Warning Signs*. <http://www.statemaster.com/encyclopedia/National-Heart%2C-Lung-and-Blood-Institute>. Diakses tanggal 12 Pebruari 2012.
- Okumura, Hiromi; Nishimura, Eriko; Kariya, Satoru; Ohtani, Michiteru; Uchino, Katsuyoshi; Fukatsu, Tohru; Odanaka, Jun; Takahashi, Tsuyoshi et al (March 2001). *Angiotensin-converting enzyme (ACE)* http://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/121/3/253/_pdf di akses tanggal 18 Pebruari 2012.
- Paulino E.I., Bouvy M.L., Gastelurrutia M.A., Guerrerio M., Buurma H., 2004, *Drug-Related Problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital*, Pharm World Sci 26(6) : 353-60.
- PharmaSight OTC Health, 2011. *Reflux Remedies: ranitidine*. <http://pharmasight.org/otc/reflux-remedies-ranitidine-zantac/>. di akses tanggal 2 Juli 2012.

- Priyanto. 2009. *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi, Bandung, Jawa Barat.
- Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. 2003. *Classification for Drug related problems*. The Netherlands : PCNE.
- Reznik, AG, 2010, *Morphology of acute myocardial infarction at pre-necrotic stage*, Russian Kardiologiya 50 (1): 4–8
- Rossi S., 2006, *Australian Medicines Handbook*. Adelaide: Australian. ISBN 0-9757919-2-3.
- Spaan J, Kolyva C, van den Wijngaard J, et al, 2008, *Coronary structure and perfusion in health and disease*, Philos Transact a Math Phys Eng Sci 366 (1878): 3137–53.
- Spinler SA dan Simon DD : Dipiro JT, dkk, 2008, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* Seventh Edition, McGraw-Hill Companies, United States.
- SIGN, 2007, *Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease A national clinical guideline*, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh.UK.
- Santoso M., Setiawan T, 2005, *Penyakit Jantung Koroner*, Artikel, Cermin Dunia Kedokteran No. 147, 2005, Jakarta.
- Triller, Darren M. Clause, Steven L, Briceland, Laurie L, Hamilton, Robert A. (2003). *Resolution of drug-related problems in home care patients through a pharmacy referral service*. *American journal of health-system pharmacy* : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. PMID 12756941.
- Tsujita K, Kaikita K, Soejima H, Sugiyama S, Ogawa H , 2010, *Acute coronary syndrome-initiating factors, (in Japanese)*. Nippon Rinsho 68 (4): 607–14.
- Thomas, 2000, *Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs--the triple whammy*. The Medical journal of Australia 172 (4): 184–5. PMID 10772593.
- Thompson E G, McPherson J. A. 2010, *Beta-Blockers for Coronary Artery Disease*. Healthwise.org. di akses tanggal 18 Pebruari 2012.
- United States (1999). *Chronic Disease Overview*. United States Government.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, dkk., 2008. *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology*. Eur. Heart J. 29 (23): 2909–45. DOI:10.1093/eurheartj/ehn416. PMID 19004841.

Von Haehling, S; Morley, JE; Anker, SD., 2010. *An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact*. J Cachex Sarcopenia Muscle 1 (2): 129–133. doi:10.1007/s13539-010-0014-2. PMC 3060646. PMID 21475695.

World Health Organization., 2003. *Drug and Therapeutics Committee a practical guide*. USA.

Warnica JW., 2007, *Coronary Artery Disease, Angina Pectoris*, http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular_disorders/coronary_artery_disease/angina_pectoris.html. di akses tanggal 14 Pebruari 2012.

Weinstein RS, Cole S, Knaster HB, Dahlbert T .,1985. *Beta blocker overdose with propranolol and with atenolol*. Ann Emerg Med 14 (2): 161–163. doi:10.1016/S0196-0644(85)81081-7. PMID 2857542.

Woollard KJ, Frederic Geissmann, 2010, *Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions*, Nature Reviews Cardiology7, 77-86(February 2010), doi:10.1038/nrcardio.2009.228.

Yusuf S., dkk, 2004, *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTeRHeART study): case-control study*. Lancet. 2004;364(9438):937-52.

Zagaria M.A.E, 2005, *Senior care : Medication Therapy Management Services*, www.uspharmacists.com, diakses 20 September 2010.

<http://www.courses.ahc.umn.edu/pharmacy/6124/handouts/Beta%20blockers.pdf>, *Beta Adrenergic Blocker Poisoning*, di akses tanggal 18 Pebruari 2012.

<http://www.cvpharmacology.com/cardioinhibitory/beta-blockers.htm>. *BetaAdrenoceptorAntagonists(BetaBlockers)*; di akses tanggal 18 Pebruari 2012.

<http://www.rakyataceh.com/index.php?open=view&newsid=10676&tit=Berita%20Utama%20%20Rawan%20Serangan%20Jantung%20dan%20Stroke>, Rawan Serangan Jantung dan Stroke Prilaku Hidup Kurang Sehat. di akses tanggal 2 Juli 2012.

<http://aceh.inkalindo.com/2011/12/aceh-terbitkan-larangan-merokok-di.html> *Aceh Terbitkan Larangan Merokok di Tempat Umum*; sumber www.okezone.com, di akses tanggal 2 Juli 2012.

<http://www.farklin.com/images/multirow3f1e14b76904c.pdf>, *Efeks Samping Obat*, di akses tanggal 2 Juli 2012.

<http://kamuskeehatan.com/arti/interaksi-obat/>, *Definisi:Interaksi Obat*, di akses tanggal 2 Juli 2012.

<http://dinkes.tasikmalayakota.go.id/index.php/informasi-obat/286-kalium-klorida.html>.
di akses tanggal 2 Juli 2012.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Cefotaxime>. di akses tanggal 2 Juli 2012.

<http://www.dechacare.com/Ambroxol-30-mg-P635.html>. di akses tanggal 2 Juli
2012.

<http://www.dechacare.com/Glimipiride-P598.html>. di akses tanggal 2 Juli
2012.

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/36/section12.html> di akses tanggal 2
Juli2012.