

**STUDI FARMAKOVIGILAN PADA TERAPI OBAT
ANTIHIPERTENSI DI RUMAH SAKIT “X” PERIODE
DESEMBER 2012 - FEBRUARI 2013**

NASKAH PUBLIKASI



Oleh:

**SETIYO BUDI SANTOSO
K 100 090 102**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2013**

PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

**TINJAUAN FARMAKOVIGILAN PADA TERAPI OBAT
ANTIHIPERTENSI DI RUMAH SAKIT "X"
PERIODE DESEMBER 2012 - FEBRUARI 2013**

Oleh:

SETIYO BUDI SANTOSO

K 100 090 102

Telah disetujui dan disahkan pada :

Hari : Selasa

Tanggal : 25 Juni 2013

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Dekan,


Arifah Sri Wahyuni, M.Sc., Apt.

Penguji I



Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt.

Penguji II



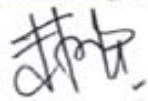
Tri Yulianti, M.Si., Apt.

Pembimbing I



Dr. dr. EM Sutrisna, M.Kes

Pembimbing II


Arifah Sri Wahyuni, M.Sc., Apt

Mahasiswa


Setiyo Budi Santoso

**STUDI FARMAKOVIGILAN PADA TERAPI OBAT ANTIHIPERTENSI
DI RUMAH SAKIT “X” PERIODE DESEMBER 2012 - FEBRUARI 2013**

***A PHARMACOVIGILANCE STUDY OF ANTIHYPERTENSIVE AT “X”
HOSPITAL IN DECEMBER 2012 – FEBRUARY 2013***

**Setiyo Budi Santoso, EM Sutrisna, Arifah Sri Wahyuni
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl. A. Yani Tromol Pos I, Pabelan Kartasura Surakarta 57102
#Email: esbe21santoso@gmail.com**

INTISARI

Telah dilakukan studi farmakovigilans untuk mengidentifikasi temuan dan manifestasi kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) yang disebabkan oleh obat antihipertensi di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit “X” periode Desember 2012-Februari 2013. Desain penelitian adalah rancangan kualitatif jenis studi kasus. Penelitian bersifat observasional untuk menggali secara prospektif data primer dan menggunakan algoritma Naranjo untuk menilai kausalitas ROTD. Jumlah sampel sebanyak 35 subyek penelitian yang menerima peresepan obat antihipertensi. Diduga besar kemungkinan obat anti hipertensi telah menimbulkan reaksi disfungsi ereksi dan frekuensi ekskresi urin, serta mungkin menyebabkan mual. Masing-masing manifestasi ditemukan kepada sejumlah 2,8% subyek penelitian.

Kata kunci: reaksi obat yang tidak dikehendaki , antihipertensi, algoritma Naranjo

ABSTRAK

A pharmacovigilance study had been conducted to identify the incidence and manifestation about adverse drug reaction (ADR) that caused by antihypertensive medicines at “X” hospital in December 2012 – February 2013. Design of study is qualitative case study method. An observational study had explored prospectively primary reports and the causal evaluation was done using Naranjo algorithm. Total sample included this study was 35 patients that prescribed antihypertensive medicines. Antihypertensive medicines probably cause several reactions are disfunction erection and urine excretion frequency, along with possibly it cause a nausea reaction. Each incidence was found on 2.8% of subject.

Keyword: Adverse Drug Reaction, antihypertension, Naranjo algorithm

PENDAHULUAN

Studi farmakovigilans mencakup kegiatan mendeteksi dan monitoring efek yang tidak diharapkan dan merugikan pasien. Seiring berkembangnya obat-obatan baru di pasaran, maka resiko terjadinya efek yang tidak diinginkan dari obat pada pelaksanaan terapi farmakologis semakin meningkat. Data yang menyajikan reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) tentang obat-obatan yang beredar di Indonesia belum banyak dipublikasikan. Edukasi terhadap ROTD menjadi penting, mengingat kejadian tersebut berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien dan biaya terapi yang harus ditanggungnya.

Tragedi talidomid tahun 1961 telah memacu banyak negara dalam mengembangkan sistem pemantauan obat guna mencegah dan mendeteksi lebih dini kemungkinan morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh terapi obat. Salah satu keberhasilan peran yang ditunjukkan adalah pelaporan secara jeli dan waspada terhadap kejadian ROTD yang disebabkan oleh obat-obatan yang diduga memicu mortalitas dan morbiditas sehingga dilakukan penarikan produk dari pasaran atau pembatasan dalam penggunaannya. Keberhasilan sistem tersebut tergantung pada kerjasama segenap profesi medis dalam melaporkan ROTD terutama untuk obat-obat baru. Profesi medis merupakan posisi strategis untuk terlibat aktif dalam pelaporan karena selaku penyedia layanan kesehatan (dokter, apoteker, perawat, dsb) berada di garis terdepan untuk menegatahui setiap detail perkembangan terapi pasien (WHO, 2002).

Beberapa publikasi menunjukkan terapi obat antihipertensi memicu kejadian ROTD. Evaluasi prospektif observasional terhadap ROTD yang dilakukan selama 6 bulan di Fakultas Kedokteran *Government Medical College*, Jagdalpur melaporkan bahwa kejadian paling banyak berkaitan dengan terapi antibiotik (28,57%), diikuti oleh antihipertensi (24,02%) dan obat antidiabetes (14,28%) (Singh *et al*, 2010).

Husain *et al* (2009) menemukan sebanyak 34 efek samping obat pada 250 pasien hipertensi dalam studi Farmakovigilans di Rumah Sakit Majeedia Universitas Hamdard New Delhi selama studi empat bulan. Persentase yang tinggi dari ROTD terjadi pada pasien lanjut usia dan perempuan usia menengah. Cohen

(2001) menegaskan bahwa kejadian ROTD pada usia lanjut meningkat 2-3 kali dibanding usia dewasa yang lebih muda. Husain *et al* (2009) memaparkan dari 34 reaksi obat yang merugikan tersebut, 18 kejadian (52,9%) diantaranya adalah ringan, 14 kejadian (41,2%) sedang dan hanya 2 kejadian (5,8%) digolongkan sebagai parah. Terapi kombinasi kejadiannya cukup tinggi, dengan total 21 kejadian (61,8%) dibandingkan dengan monoterapi (n= 13, 38,2%).

Kategori obat dengan kejadian ROTD paling besar pada β blocker, diikuti oleh *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor* dan *calcium channel blockers (CCB)*. Golongan CCB adalah kategori obat yang paling sering diresepkan, tetapi β blocker memiliki frekuensi kejadian ROTD lebih tinggi (Husain *et al*, 2009). Reaksi dosis awal atau saat peningkatan dosis obat antihipertensi sering mengakibatkan penurunan tekanan darah secara mendadak, hipotensi postural, pusing, *syncope*, sakit kepala, lesu, atau gejala lainnya. (Cohen, 2001).

Obat-obat antihipertensi dilaporkan memicu terjadinya disfungsi ereksi. Di antara 225 laporan kejadian disfungsi ereksi, 59 obat antihipertensi diduga sebagai agen penyebabnya. Ditemukan 9 kasus pada golongan obat *angiotensin reseptor blocker (ARB)* (Ekman *et al*, 2010). *Beta blocker* terutama propranolol non selektif memiliki potensi merusak fungsi seksual pada pria, sering terjadi pada dosis lebih dari 120 mg/hari. Dilaporkan juga (kejadian) impotensi akibat penggunaan diuretik (Khaja *et al*, 2003).

Melihat realitas bahwa pengobatan antihipertensi menimbulkan beberapa kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan. Maka perlu dilakukan penelitian untuk melakukan evaluasi dengan menggali data awal tentang kejadian ROTD yang disebabkan oleh terapi obat antihipertensi di Rumah Sakit "X". Rumah sakit tersebut merupakan rujukan utama pengobatan antihipertensi masyarakat di wilayah kabupaten setempat.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan rancangan penelitian kualitatif dengan jenis studi

kasus. Penelitian bersifat observasional untuk menggali informasi data-data subyek penelitian tanpa melakukan intervensi (perlakuan khusus) terhadap subyek penelitian tersebut. Observasi data diambil secara prospektif dan diolah secara kualitatif untuk menyajikan data temuan dan manifestasi ROTD pada persepan terapi obat antihipertensi yang diperoleh pasien hipertensi di Rumah Sakit “X”. Studi ini *concern* untuk menggali data awal tentang kejadian ROTD, dan tidak bertujuan utama untuk menggeneralisir obyek kajian di tempat penelitian dilakukan.

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *non probability purposive sampling*. Sampel ditentukan oleh orang yang telah mengenal betul populasi yang akan diteliti. Seleksi pasien dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam yang merupakan tempat rujukan utama penatalaksanaan pasien hipertensi untuk memperoleh terapi rawat jalan dengan obat antihipertensi. Seleksi pasien untuk pengambilan sampel dilakukan bekerja sama dengan perawat. Sampel diperoleh peneliti berdasarkan rekomendasi perawat atas penegakan diagnosa oleh dokter yang ditulis dalam catatan rekam medik. Penelitian dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit “X”.

Sumber data yang digunakan dalam penelitian adalah data primer yang diperoleh berdasarkan pernyataan subyek penelitian secara langsung berdasarkan kuesioner yang disediakan peneliti. Peneliti mengidentifikasi gejala yang dialami oleh subyek penelitian tersebut secara prospektif. Identifikasi tersebut melalui monitoring terhadap setiap subyek penelitian selama satu bulan disertai wawancara. Wawancara dilakukan sebagai konfirmasi kebenaran dan validitas pernyataan menggunakan instrumen algoritma Naranjo.

Alat bantu pengumpulan data menggunakan media lembar kuisisioner penelitian yang terdiri dari tiga bagian. Bagian I adalah identitas subyek penelitian serta profil riwayat penyakit yang dialaminya. Bagian ini untuk mendukung data demografi persebaran penderita ROTD.

Bagian II berisi profil persepan obat antihipertensi yang dijalani oleh pasien. Bagian ini diisi berdasarkan data rekam medik subyek penelitian. Profil persepan

dibutuhkan untuk mengetahui pola persepsian yang dialami subyek penelitian guna identifikasi obat yang menyebabkan kejadian ROTD.

Bagian III berisi klasifikasi gejala-gejala yang terjadi pada subyek penelitian yang mengkonsumsi obat-obat antihipertensi. Bagian ini digunakan untuk membantu merekap proses monitoring dugaan kejadian ROTD yang dialami subyek penelitian selama pengamatan.

Analisis data menggunakan instrumen Algoritma Naranjo pada tabel 3 digunakan sebagai panduan peneliti untuk mengajukan pertanyaan kepada subyek penelitian sebagai konfirmasi kausalitas ROTD.

Tabel 1. Algoritma Naranjo

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

(Naranjo, 1981)

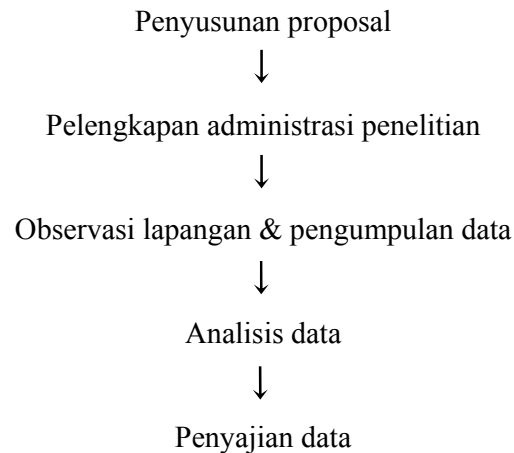
Pernyataan subyek uji selanjutnya dilakukan *scoring* berdasarkan ketentuan tersebut. Hasil *scoring* menjadi dasar penentuan kategori ROTD sebagaimana pada tabel 4 berikut;

Tabel 2: Kategori ROTD berdasarkan Skor Algoritma Naranjo

≥9	<i>Definite ADR</i> (Pasti)
5-8	<i>Probable ADR</i> (Besar kemungkinan)
1-4	<i>Possible ADR</i> (Mungkin)
0	<i>Doubtful ADR</i> (Meragukan)

(Naranjo, 1981)

Peneliti menggunakan buku *Drug Information Handbook for Nursing* (Turkoski *et al*, 2011) guna membantu identifikasi obat-obat yang diduga memicu kejadian ROTD.



Gambar 1. Skema alur penelitian

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Observasi lapangan dalam rangka penelusuran data dari subyek penelitian dilakukan pada bulan Desember 2012 sampai bulan Februari 2013. Penetapan subyek penelitian diawali dengan seleksi pasien di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten berdasarkan kriteria inklusi yang ditetapkan. Diperoleh 35 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Dalam perjalanan penelitian, Sebanyak 24 subyek penelitian mampu memberikan laporan sebagaimana kebutuhan peneliti dalam menjawab tujuan penelitian ini. Sebanyak sebanyak dinyatakan keluar dari penelitian karena beberapa alasan. Sebanyak 11 subyek tersebut, diantaranya tidak berkenan melanjutkan kegiatan penelitian, terkendala komunikasi via *phone*, dan tidak bersedia memberikan laporan kepada peneliti.

Berdasarkan alat bantu kuesioner pada bagian I diperoleh karakteristik demografi subyek penelitian dalam beberapa kategori, yaitu; berdasarkan usia, jenis kelamin, dan status pekerjaan. Hipertensi dikenal sebagai *heterogeneous group of disease* karena dapat menyerang siapa saja dari berbagai kelompok umur dan kelompok sosial ekonomi (Astawan, 2003). Hasil olah data pada tabel 5 menunjukkan bahwa berdasarkan rentang usia, subyek penelitian dominan pada rentang usia 51-60 tahun dengan jumlah 20 orang (57%), 3 diantaranya (8,57%) mengalami kejadian ROTD. Pada rentang usia 41-50 tahun, sebanyak 1 orang (2,87%) mengalaminya. Berdasarkan status pekerjaan 2 subyek penelitian

(5,71%) dari kalangan pegawai, 1 orang (2,87%) masing-masing dari kalangan pensiunan dan subyek tidak diketahui status pekerjaannya mengalami kejadian ROTD.

Pada beberapa penelitian wanita dilaporkan mengalami efek samping obat lebih besar 50 % daripada laki-laki. Hal ini dipengaruhi oleh kondisi wanita yang memiliki beberapa periode saat obat mengalami perubahan farmakokinetika yaitu masa *menarche*, masa hamil, menyusui, *menopause* (Bates & Leape, 2000). Berdasarkan penelitian ini, subyek penelitian laki-laki lebih banyak mengalami kejadian ROTD sejumlah 3 orang (8,57%) daripada perempuan hanya 1 orang (2,87%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Ikawati *et al* (2008) yang menerangkan bahwa distribusi efek samping obat antihipertensi pada pasien hipertensi laki-laki lebih banyak dari pada perempuan.

Tabel 3. Distribusi demografi subyek penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin dan status pekerjaan di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten (n=35)

Karakteristik	Variabel	Jumlah Total (n (%))	Kejadian ROTD (n (%))
Berdasarkan Usia	≤ 40 tahun	3 (8,57%)	0 (0%)
	41-50 tahun	3 (8,57%)	1 (2,87%)
	51-60 tahun	20 (57%)	3 (8,57%)
	≥61 tahun	9 (25,71%)	0 (0%)
Berdasarkan Jenis Kelamin	Laki-Laki	17 (48,57%)	3 (8,57%)
	Perempuan	18 (51,42%)	1 (2,87%)
Berdasarkan Status Pekerjaan	Pegawai	17 (48,57%)	2 (5,71%)
	Wiraswasta	4 (11,43%)	0 (0%)
	Pensiunan	3 (8,57%)	1 (2,87%)
	Tidak bekerja	5 (14,28%)	0 (0%)
	Tidak diketahui	6 (17,14%)	1 (2,87%)

Berdasarkan kuesioner tersebut diperoleh pula karakteristik subyek penelitian berdasarkan status riwayat hipertensi meliputi durasi mengidap hipertensi dan status komplikasi/penyakit penyerta. Distribusi berdasarkan riwayat durasi menderita hipertensi, kejadian ROTD hanya dialami oleh pasien yang menderita hipertensi dengan rentang waktu 1-5 tahun silam. Dari 23 subyek penelitian (65,71%), terdapat 4 diantaranya (11,43%) yang mengalami kejadian ROTD. Adapun berdasarkan status komplikasi, kejadian ROTD terjadi pada pasien hipertensi esensial maupun komplikasi. Dari 7 subyek penelitian (31,42%)

yang menderita hipertensi primer, 1 subyek penelitian (2,86%) mengalami kejadian ROTD. Penderita hipertensi dengan komplikasi diabetes, dari 19 subyek penelitian (54,28%) terdapat 3 diantaranya (8,57%) mengalami kejadian ROTD. Adapun pada penderita osteoartitis 1 subyek penelitian (2,86%) terdapat 1 kejadian ROTD (2,86%).

Tabel 4. Distribusi demografi subyek penelitian berdasarkan status riwayat hipertensi di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten (n=35)

Karakteristik	Variabel	Jumlah Total (n (%))	Kejadian ROTD(n (%))
Berdasarkan durasi menderita hipertensi	< 1 tahun	5 (14,28%)	0 (0%)
	1-5 tahun	23 (65,71%)	4 (11,43%)
	> 5-10 tahun	2 (5,71%)	0 (0%)
	> 10-15 tahun	3 (8,57%)	0 (0%)
	>15 tahun	2 (5,71%)	0 (0%)
Berdasarkan status komplikasi/penyakit penyerta	Tidak ada komplikasi	7 (31,42%)	1 (2,86%)
	Diabetes	19 (54,28%)	3 (8,57%)
	Gagal ginjal	1 (2,86%)	0 (0%)
	Dislipidemia	7 (20%)	0 (0%)
	Gagal jantung kongestif	2 (5,71%)	0 (0%)
	Hiperurisemia	1 (2,86%)	0 (0%)
	Osteoartitis	2 (5,71%)	1 (2,86%)
	Dispepsia	1 (2,86%)	0 (0%)
	Vertigo	1 (2,86%)	0 (0%)
	Bronkitis	1 (2,86%)	0 (0%)
TB	1 (2,86%)	0 (0%)	

Hasil olah data berdasarkan lembar kuisisioner bagian II, diperoleh distribusi profil peresepan obat antihipertensi yang mencakup golongan dan nama obat yang diresepkan dokter kepada 35 subyek penelitian. Berdasarkan profil peresepan obat antihipertensi, subyek penelitian menerima peresepan obat antihipertensi secara monoterapi maupun polifarmasi (tabel 5). Selain obat-obat antihipertensi, sejumlah subyek penelitian memperoleh peresepan obat lain guna mengobati penyakit komplikasi dan penyakit penyerta. Profil obat-obat selain antihipertensi sebagaimana tercantum pada tabel 6.

Tabel 5. Prosentase obat antihipertensi yang diresepkan kepada subyek penelitian di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten (n=35)

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Total
ACE Inhibitor	Captopril	2 (5,71%)
	Lisinopril	3 (8,57%)
	Ramipril	2 (5,71%)
Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)	Valsartan	18 (51,42%)
	Telmisartan	5 (14,28%)
	Irbesartan	1 (2,86%)
β Blocker	Bisoprolol Fumarat	3 (8,57%)
Calcium Channel Blocker (CCB)	Amlodipin	22 (62,85%)
Diuretik	Furosemid	5 (14,28%)
	Hidroklortiazid	1 (2,86%)

Tabel 6. Prosentase obat selain antihipertensi yang diresepkan kepada subyek penelitian di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten (n=35)

Kelas Terapi	Nama Obat	Jumlah Total
Analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi	Na Diklofenak	2 (5,71%)
	Meloxicam	6 (17,14%)
	Asam mefenamat	4 (11,42%)
	Aspirin	2 (5,71%)
Antidiabetes	Insulin Aspart	3 (8,57%)
	Glicazid	7 (20%)
	Acarbosa	8 (22,86%)
	Glimepirid	6 (17,14%)
	Metformin	15 (42,86%)
	Gliquidon	2 (5,71%)
Obat Dislipidemia	Simvastatin	1 (2,86%)
	Pravastatin Na	1 (2,86%)
	Cholescor	1 (2,86%)
	Gemfibrozil	3 (8,57%)
	ISDN	1 (2,86%)
Antikonvulsan	Gabapentin	1 (2,86%)
	Asam Valproat	1 (2,86%)
Antivertigo	Betahistin Messylat	1 (2,86%)
Obat Batuk & pilek	Ambroxol	1 (2,86%)
	Difenhidramin HCl	1 (2,86%)
	Bromhexin HCl	1 (2,86%)
Ansiolitik	Alprazolam	1 (2,86%)
Antasid	Ranitidin	1 (2,86%)
	Lansoprazol	1 (2,86%)
Multivitamin & Suplemen	Sohobion	8 (22,86%)
	Glukosamin	2 (5,71%)
	Mecobalamin	1 (2,86%)

Obat-obat pada golongan *ACE Inhibitor* diresepkan kepada subyek penelitian dengan rincian 3 subyek penelitian (8,57%) dengan lisinopril dan masing-masing 2 subyek penelitian (5,71%) secara merata dengan captopril dan ramipril. Obat-obat golongan *ARB* diresepkan kepada sejumlah 18 subyek penelitian (51,42%) dengan valsartan, 5 subyek penelitian (14,28%) dengan telmisartan, dan 1 subyek penelitian (2,86%) dengan irbesartan. Obat golongan β Blocker diresepkan kepada 3 subyek penelitian (8,57%) dengan bisoprolol fumarat. Obat golongan *CCB* diresepkan kepada 22 subyek penelitian (62,85%) melalui amlodipin. Obat-obat diuretik diresepkan kepada 5 subyek penelitian (14,28) dengan furosemid dan 1 subyek penelitian (2,86%) dengan hidroklortiazid.

Tabel 7. Profil kejadian ROTD pada subyek penelitian di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten (n=35)

Subyek penelitian	Terapi Kombinasi	Kejadian ROTD			Obat yang diduga
		Manifestasi	Skor	Kategori	
1	Telmisartan Amlodipin Furosemid	Disfungsi ereksi	7	<i>Probable</i> (besar kemungkinan)	Amlodipin
2	Insulin Aspart Telmisartan Cholescor Metformin Sohobion	Peningkatan ekskresi urin	6	<i>Probable</i> (besar kemungkinan)	Telmisartan
3	Glicazid Akarbosa Telmisartan Meloxicam Gemfibrozil	Mual	3	<i>Possible</i> (mungkin)	Acarbosa Telmisartan Meloxicam Gemfibrozil
4	Insulin aspart Lisinopril Amlodipin Meloxicam	Susah tidur Gatal-gatal Sakit kepala	0 0 -1	<i>Doubtful</i> (meragukan)	-
5	Metformin Glikazid Valsartan Sohobion ISDN Simvastatin	Susah tidur Nyeri tangan Sakit kepala	0 -1 -1	<i>Doubtful</i> (meragukan)	-
6	Amlodipin Ambroxol Sohobion	Batuk	-1	<i>Doubtful</i> (meragukan)	-

Sejumlah 6 subyek penelitian melaporkan telah mengalami kejadian ROTD. Sebanyak 3 subyek penelitian diidentifikasi mengalami kejadian ROTD dengan kategori *probable* (besar kemungkinan), 1 subyek penelitian dengan kategori *possible* (mungkin) dan 3 subyek penelitian dengan kategori *doubtful* (meragukan). Identifikasi terhadap pernyataan subyek penelitian tersebut berdasarkan *scoring* terhadap hasil wawancara tahap akhir dengan panduan algoritma Naranjo

Subyek penelitian 1 memperoleh polifarmasi antihipertensi dengan obat telmisartan, amlodipin, dan furosemid. Pernyataan subyek penelitian menyatakan bahwa setelah menggunakan obat-obat tersebut, subyek penelitian mengalami disfungsi ereksi. Berdasarkan penelusuran peneliti dengan merujuk pada Turkoski *et al* (2011), pernah dilaporkan sebanyak 1-2% mengalami gangguan disfungsi ereksi akibat mengonsumsi amlodipin.

Kerins *et al* (2008) menerangkan bahwa vasodilatasi berlebihan merupakan efek samping yang paling umum disebabkan oleh CCB. Amlodipin beraksi menyekat kanal kalsium tipe L. Kanal ini diaktivasi oleh depolarisasi yang kecil dan terjadi secara singkat. Blokade kanal kalsium menyebabkan berkurangnya kadar kalsium intraseluler sehingga menurunkan kebutuhan otot jantung, dan menyebabkan vasodilatasi otot polos pembuluh darah sehingga mengurangi tekanan arteri dan intra ventrikular (Ikawati, 2008). Mekanisme ereksi secara molekuler diawali dari aktivasi enzim guanilat siklase oleh *nitric oxide* (NO) pada korpora kavernosa. Guanilat siklase mengkonversi *guanosine triphospat* (GTP) menjadi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). CGMP merangsang kalsium keluar dari otot polos korpora kavernosa sehingga terjadi relaksasi. Akibat dari relaksasi tersebut aliran darah mengalir cepat menuju penis dengan mengisi rongga-rongga lakunar (Susanto, 2011). Akibat blokade kanal kalsium oleh CCB, maka kadar kalsium di intraseluler otot polos berkurang dan menghambat pengisian rongga-rongga lakunar oleh darah, sehingga terjadi disfungsi ereksi.

Subyek penelitian 2 memperoleh terapi telmisartan dengan kombinasi obat-obat antidiabetes dan suplemen vitamin neurotropik. Subyek tersebut

mengeluhkan frekuensi ekskresi urin yang meningkat. Berdasarkan analisis peneliti berikut, diduga bahwa telmisartan menjadi penyebab meningkatnya frekuensi ekskresi urin tersebut.

Angiotensin II memiliki efek yang nyata pada fungsi ginjal untuk menurunkan ekskresi Na^+ dan air dalam urin, sementara ekskresi K^+ ditingkatkan. Penghambatan aktivitas angiotensin II oleh telmisartan memiliki efek langsung pada reabsorpsi natrium di tubulus proksimal. Konsentrasi angiotensin II yang sangat rendah menstimulasi pertukaran Na^+/H^+ pada tubulus proksimal, sebagai kompensasi maka terjadi peningkatan reabsorpsi Na^+ dan Cl^- . Sesuai mekanisme kerjanya, penghambatan simport Na^+ dan Cl^- meningkatkan ekskresi Na^+ dan Cl^- melalui urin (Jackson, 2008).

Subyek penelitian 3 mengalami reaksi mual setelah mengkonsumsi terapi telmisartan dengan kombinasi glicazid, acarbose, meloxicam dan gemfibrozil. Diduga diantara telmisartan, meloxicam, dan gemfibrozil menjadi penyebab kejadian ROTD tersebut. Berdasarkan laporan Turkoski *et al* (2011), kejadian ROTD dengan manifestasi mual terjadi pada pengguna telmisartan sejumlah $\geq 1\%$, meloxicam 2-7%, gemfibrozil 3%. Mual merupakan suatu rasa tidak menyenangkan, yang biasanya menyebar ke punggung, kerongkongan, epigastrium, atau keduanya dan sering memuncak pada muntah. Rasa mual mungkin disertai dengan gejala-gejala vasomotor perangsangan otonom, seperti salivasi, berkeringat, pingsan, vertigo dan takikardia. Makna klinis rasa mual dikenali dengan muntah-muntah. Mual sering dihubungkan dengan hipofungsi lambung: hipotonisitas, hipoperistalsis, dan hiposekresi (Sodeman Jr & Sodeman, 1995).

Telmisartan diduga mempengaruhi kerusakan sel enterokromafin sehingga memicu pelepasan serotonin yang akan berikatan dengan reseptor 5-HT_3 yang berlokasi di saraf sensori/afere vagus di saluran cerna, lalu mengantarkan rangsang melalui saraf tersebut menuju pusat muntah dan *chemoreceptor trigger zone (CTZ)* yang ada di area postrema otak. Picuan tersebut memunculkan reaksi mual dan muntah.

Sejumlah 3 subyek melaporkan kepada peneliti manifestasi kejadian ROTD yang menurut analisis peneliti laporan tersebut meragukan. Gejala yang dilaporkan subyek menurut dugaan peneliti tidak disebabkan oleh obat yang dikonsumsi, melainkan gejala dari penyakit yang dideritanya. Peneliti mengidentifikasi keterangan tersebut melalui hasil skoring dari panduan algoritma Naranjo. Skoring pada subyek-subyek tersebut diantaranya menunjukkan hasil skor -1 karena beberapa pertanyaan memiliki skor minus.

Keterbatasan dalam penentuan kausalitas ROTD dengan algoritma Naranjo pada penelitian ini adalah tidak dilakukan penggunaan kembali obat yang dicurigai (pertanyaan nomor 4), tidak dilakukan evaluasi menggunakan placebo (pertanyaan nomor 6), tidak dilakukan pengukuran konsentrasi obat dalam darah (pertanyaan nomor 7), dan tidak dilakukan evaluasi dengan menaikkan dan menurunkan dosis obat (pertanyaan nomor 8). Oleh karena keterbatasan tersebut, maka dugaan kejadian ROTD yang terjadi pada subyek uji dikategorikan besar kemungkinan (*probable*), mungkin (*possible*) dan meragukan (*doubtful*).

KESIMPULAN

Studi farmakovigilan pada terapi obat antihipertensi di Rumah Sakit “X” menemukan kejadian ROTD dengan keterangan *probable* (besar kemungkinan), *possible* (mungkin) dan *doubtful* (meragukan). Diduga besar kemungkinan obat anti hipertensi telah menimbulkan reaksi disfungsi ereksi dan frekuensi ekskresi urin, serta mungkin menyebabkan mual. Masing-masing manifestasi ditemukan kepada sejumlah 2,8% subyek penelitian.

SARAN

Berdasarkan studi kasus yang telah dilakukan, peneliti menyampaikan saran sebagai berikut:

1. Penelitian ini perlu dilanjutkan dan dikembangkan untuk memperoleh data kejadian ROTD yang lebih representatif.

2. Peneliti dalam melakukan wawancara terhadap subyek uji hendaknya mampu memperoleh data obyektif yang mendukung laporan subyek penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Astawan, M., 2003, *Cegah Hipertensi Dengan Pola Makan*, Jakarta, PT. Kompas Cyber Media.
- Bates, D.W. & Leape, L., 2000, Adverse Drug Reactions, in Carruthers, S.G., Hoffmann, B.B., Melmon, K.L., Nierenberg, D.V. *Clinical Pharmacology Basic principles in Therapeutics*, 4th ed., McGraw-Hill, Chapter 24.
- Cohen, Jay S, 2001, Adverse Drug Effects, Compliance, and Initial Doses of Antihypertensive Drugs Recommended by the Joint National Committee vs the Physicians' Desk Reference, *Arch Intern Med*, 161, 883.
- Chua, D. C. Y. & Bakris, G. L., 2005, *Management and Treatment*. In: Battegay, E. J., Lip, G. Y. H, & Bakris, G. L. (eds.) *Hypertension: Principles and Practice*, Boca Raton, Taylor & Francis Group.
- Ekman, E., Hagg, S. & Sundstrom, A., 2010, *Antihypertensive Drugs and Erectile Dysfunction as Seen in Spontaneous Reports, with Focus on Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers*, <http://dx.doi.org/10.2147/DHPS.S8432> (diakses tanggal 31 Maret 2012).
- Hussain, A., Aqil, M., Alam, M. S., Khan, M. R., Kapur, P. & Pillai K. K., 2009. *A Pharmacovigilance Study of Antihypertensive Medicines at A South Delhi Hospital*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865802/> (diakses tanggal 23 Mei 2012).
- Ikawati, Z., Djumiani, S., & Putu P, I. D., 2008, Kajian Keamanan Pemakaian Obat Antihipertensi Di Poliklinik Usia Lanjut RS Dr. Sardjito, *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol. 4 No. 1 hal 39.
- Ikawati, Z., 2006. *Pengantar Farmakologi Molekuler*. Gadjah Mada University Press
- Jackson, E. K., 2008. Obat-Obat Yang Memengaruhi Fungsi Ginjal dan Kardiovaskuler dalam: Goodman & Gillman, *Dasar Farmakologi Terapi*, Jakarta, EGC, 735-785.

- Kerins, David M., Rose M. R., dan David R., 2008, Obat-Obat Yang Memengaruhi Fungsi Ginjal dan Kardiovaskuler *dalam: Goodman & Gillman, Dasar Farmakologi Terapi*, Jakarta, EGC, 817-844.
- Khaja, K. A. J. A., Sequeira, R. P., Damanhori A. H. H. A. & Mathur, V. S., 2003, Antihypertensive Drug-Associated Sexual Dysfunction: A Prescription Analysis-Based Study, *Wiley InterScience*, 12, 207.
- Naranjo, C.A., U. Busto, E. M. Sellers, P. Sandor, I. Ruiz, E. A. Roberts *et al*, 1981, Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(2), 239-245.
- Nawawi, H., 1991. *Metodologi Penelitian Bidang Sosial*, Yogyakarta, Gadjah Mada University Press.
- Singh, H., Dulhani, N., Kumar, B., Singh, P., Tewari, P. & Nayak, K., 2010, A *Pharmacovigilance Study in Medicine Department of Tertiary Care Hospital In Chhattisgarh (Jagdalpur), India*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035895/> (diakses tanggal 23 Mei 2012).
- Sodeman Jr, W. A. & Sodeman, T. M., 1995, *Patofisiologi Sodeman*, dalam Joko Suyono (ed), Jakarta, Hipokrates, 464.
- Susanto, L. T. M., 2011. *Sildenafil dalam Penatalaksanaan Disfungsi Ereksi*, www.univmed.org/wp-content/uploads/2011/02/sildenafil.pdf. diakses tanggal 22 April 2013.
- Turkoski, B. B., Brenda R. L., dan Elizabeth A. T., 2011, *Drug Information Handbook for Nursing*, Ohio, Lexi-comp.
- WHO, 2002, *Safety of Medicines A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions*. Geneva, World Health Nation.