

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sirosis hati merupakan penyakit kronik, ireversibel dan terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Sirosis adalah pergantian dari sel hepatik normal menjadi jaringan fibrous yang disertai dengan hilangnya hepatosit yang merupakan sel fungsional dari hepar (Sease *et al.*, 2015). Biasanya dimulai dengan adanya proses peradangan, nekrosis sel hati yang luas, pembentukan jaringan ikat dan usaha regenerasi nodul. Perubahan struktur hati akan menimbulkan perubahan sirkulasi mikro dan makro menjadi tidak teratur akibat penambahan jaringan ikat dan nodul tersebut (Suk *et al.*, 2012).

Sirosis hepatik menempati urutan ke-7 penyebab kematian di dunia. Sekitar 25.000 orang meninggal setiap tahun akibat penyakit ini (Simamora, 2013). Penyakit hati kronis dan sirosis dalam lima tahun terakhir menurut laporan statistika vital nasional yang dipublikasi oleh pusat kontrol dan pencegahan penyakit (*Center for Disease Control and Prevention*), menjadi penyebab kematian ke-12 di Amerika serikat (Kochanek *et al.*, 2013). Sirosis hati mengakibatkan terjadinya 35.000 kematian setiap tahunnya di Amerika serikat (Riley *et al.*, 2009). Berdasarkan AASL (*American Association for the Study of Liver Diseases*) sirosis hati menjadi penyebab kematian ke delapan (Runyon, 2013). Di Asia Tenggara, prevalensi penderita sirosis hepatik terbanyak terjadi pada kaum pria dengan rata-rata usia 45 sampai 69 tahun (Anindita, 2013). Gangguan fungsi hati masih menjadi masalah kesehatan besar di negara maju maupun di negara berkembang. Indonesia merupakan negara dalam peringkat endemik tinggi mengenai penyakit hati (Depkes RI, 2007). Hasil Riskesdas tahun 2007,

penyakit hati menempati urutan kedelapan penyebab kematian dengan proporsi kematian 5,1%. Hasil Riskesdas tahun 2013, prevalensi hepatitis di Indonesia adalah 1,2%. Lima provinsi dengan prevalensi hepatitis tertinggi adalah Nusa Tenggara Timur (4,3%), Papua (2,9%), Sulawesi Selatan (2,5%), Sulawesi Tengah (2,3%) dan Maluku (2,3%). Dari hasil penelitian, didapatkan data distribusi jenis kelamin 30 pasien penderita sirosis hati dengan hematemesis melena yang diterapi dengan omeprazole di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo periode 1 Juli sampai 31 Desember 2015, menunjukkan perbedaan jumlah pasien sirosis hati pada pria sebanyak 80%, sedangkan pada wanita sebanyak 20% dengan perbandingan pria : wanita adalah 4 : 1 (Made, 2016).

Penyebab utama terjadinya sirosis hati antara lain karena infeksi virus hepatitis, penggunaan alkohol jangka panjang, penyakit hati alkoholik maupun non alkoholik (Kusumobroto, 2012). Sekitar 90% dari orang yang konsumsi lebih dari 60 g/hari alkohol berisiko terjadinya perlemakan hati, tetapi juga dapat terjadi pada orang yang jarang konsumsi alkohol. Dalam satu studi, lanjut penggunaan alkohol (40 g/hari) meningkatkan risiko fibrosis 30%, dan sirosis 37% (O'Shea *et al.*, 2010). Individu yang terkena sangat sering tidak menunjukkan gejala untuk jangka waktu panjang, sehingga sangat sulit memperoleh kejadian akurat dan data prevalensi dalam populasi umum (Nwokediuko *et al.*, 2013). Menurut *National Center for Health Statistics* (2014), di Amerika Serikat proporsi penduduk yang mengkonsumsi alkohol pada usia di atas 12 tahun pada tahun 2012 adalah 52,1%. Infeksi hepatitis C adalah penyebab terbanyak terjadinya sirosis hepatic di Amerika dan diikuti karena *alcoholic liver disease*. Penyebab lainnya adalah faktor genetik, hepatitis B, hepatitis D, *non alcoholic fatty liver disease*, dan obat-obatan. Resiko sirosis pada pasien dengan infeksi

hepatitis C kronik dapat diperburuk oleh konsumsi alkohol yang berlebihan (Mukherjee, 2009). Sedangkan di Indonesia kebanyakan disebabkan akibat hepatitis B dengan 40-50% kasus, diikuti oleh virus hepatitis C dengan 30-40% kasus. Sedangkan 10-20% sisanya tidak diketahui penyebabnya dan termasuk kelompok virus bukan B dan C (Nurdjanah, 2009).

Penderita sirosis hati pada stadium awal sering terjadi tanpa gejala (sirosis kompensata), kompensasi tubuh terhadap kerusakan hati masih baik, sehingga sering ditemukan pada pasien yang melakukan pemeriksaan kesehatan secara rutin (Nurdjanah, 2009). Pada stadium awal gejala yang sering muncul meliputi perasaan mudah lelah dan lemas, selera makan berkurang, perasaan perut kembung, mual, berat badan menurun, pada laki-laki timbul impotensi, testis mengecil, buah dada membesar, hilangnya dorongan seksualitas. Jika sudah lanjut (sirosis dekompensata), gejala yang timbul meliputi gangguan tidur, demam tak begitu tinggi, adanya gangguan pembekuan darah, perdarahan gusi, epistaksis, gangguan siklus haid, ikterus dengan air kemih berwarna seperti teh pekat, hematemesis, melena, sulit konsentrasi, agitasi sampai koma (Sudoyo, 2007). Manifestasi gagal sel hati adalah ikterus, edema perifer, kecenderungan perdarahan, eritema palmaris (telapak tangan merah), angioma laba-laba, faktor hepatikum dan ensefalopati hepatic. Gambaran klinis yang terutama berkaitan dengan hipertensi portal adalah *splenomegali*, varises esofagus dan lambung, serta manifestasi sirkulasi kolateral lain (Nurdjanah, 2009).

Komplikasi yang terjadi pada sirosis hati meliputi hipertensi portal, asites, *spontaneous bacterial peritonitis* (SBP), varises esofagus, dan ensefalopati hepatic. Komplikasi pertama kali dari sirosis hati adalah hipertensi portal. Pada pasien hipertensi portal akan terjadi peningkatan tekanan vena porta di atas 10 sampai 12 mmHg. Hipertensi portal adalah

peningkatan patologis dalam gradient tekanan portal (perbedaan antara tekanan dalam vena portal dan vena kava inferior). Hal ini terjadi karena peningkatan aliran darah portal atau peningkatan resistensi vaskuler atau kombinasi keduanya. Pada sirosis hepatic faktor utama yang menyebabkan hipertensi portal adalah peningkatan resistensi aliran darah portal dan kemudian berkembang menjadi peningkatan aliran darah portal (Theophilidou, dkk 2012). Hipertensi portal pada asites juga disebabkan oleh vasodilatasi arteri dan respon neurohumoral, merupakan salah satu peristiwa penting dalam patogenesis gangguan fungsi ginjal dan retensi natrium adalah pengembangan vasodilatasi arteri. Kelebihan vasodilator karena stress dalam sirkulasi splanknik mengakibatkan adanya kerusakan pada sinyal kontraktile dalam sel otot polos sebagai stimulus vasokonstriktor (juga disebut '*hypocontractility vascular*') dan sinyal neurohumoral dari hati ke otak menjadi dominan (Pedersen *et al.*, 2015). Pembentukan kolateral portal sistemik dan varises tidak hanya karena peningkatan tekanan portal namun disebabkan juga oleh retensi pembuluh darah pada kedua sisi antara sirkulasi portal dan sirkulasi sistemik, dan juga tergantung angiogenesisnya. Ini memberikan dasar rasional dalam pengobatan gangguan hipertensi portal yang dapat digunakan sebagai target terapi dan untuk mencegah komplikasi hipertensi portal yang lebih serius (Berzigotti *et al.*, 2013).

Terapi farmakologi untuk menurunkan tekanan porta terdiri dari vasokonstriktor splanknik, penghambat β -adrenergik, nitrat dan interferon. *Shunt* dan pembedahan juga digunakan untuk menurunkan tekanan porta. Vasokonstriktor splanknik seperti vasopresin (terlipressin) dan somatostatin (analognya seperti octotide dan vapreotide) dapat diberikan secara parenteral dan diberikan terbatas untuk perawatan akut (Sease *et al.*, 2011). Penghambat β -adrenergik non selektif (Beta Bloker) mempengaruhi laju

aliran porta dengan cara menurunkan curah jantung dan vasokonstriktor splanknik. Contoh obat golongan penghambat β non selektif yaitu propranolol atau nadolol. Propranolol menghambat stimulasi produksi renin oleh *catecholamine* yang terjadi melalui reseptor β_1 . Penyekat beta bekerja pada adreseptor β prasinaps perifer untuk menurunkan aktifitas saraf vasokonstriktor simpatis (David Robertson & Italo Biaggioni, 2009). Obat dapat diberikan secara oral dan dapat digunakan jangka panjang. Kontraindikasi pada penggunaan propranolol yaitu asma, bradikardi, hipotensi dan hiperglikemia. Dosis propranolol yang dapat digunakan yaitu mulai 20 mg per oral 2x/hari sedangkan nadolol yaitu 40 mg per oral 1x/hari (Bosch dkk, 2010).

Berdasarkan uraian diatas, mendorong perlunya diadakan penelitian Studi Penggunaan Obat Golongan Beta Bloker pada Pasien Sirosis Hati Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo terkait dengan jenis terapi, rute pemberian, dosis obat, frekuensi dan lama penggunaan obat. Pada akhir penelitian ini, diharapkan dapat diperoleh gambaran nyata mengenai pola penggunaan obat golongan beta bloker pada pasien sirosis hati sesuai dengan pedoman terapi yang ada demi peningkatan mutu pelayanan rumah sakit.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan obat golongan beta bloker pada pasien sirosis hati yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo.

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui pola penggunaan obat golongan beta bloker pada pasien sirosis hati terkait dengan jenis, dosis, rute, frekuensi, dan lama penggunaan obat terkait dengan data klinik dan data laboratorium.

1.4. Manfaat Penelitian

- a. Diharapkan dapat memberikan informasi dan edukasi mengenai pola penggunaan obat golongan beta bloker pada pasien sirosis hati.
- b. Dapat menjadi sumber informasi kepada para praktisi dan kesehatan masyarakat umum serta menjadi referensi untuk melakukan penelitian selanjutnya.
- c. Menjadi sumber informasi dan masukan bagi klinisi dan farmasis dalam melakukan asuhan kefarmasian tentang pola penggunaan obat golongan beta bloker dalam rangka peningkatan mutu pelayanan.