

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sirosis adalah proses difus yang ditandai oleh fibrosis dan perubahan struktur hepar yang normal menjadi nodul-nodul yang abnormal (Dipiro *et al.*, 2015). Perubahan tersebut ditandai dengan distorsi arsitektur hepar dan pembentukan nodulus regeneratif akibat nekrosis sel-sel hati. Selanjutnya, distorsi arsitektur hepar dan peningkatan vaskularisasi ke hati menyebabkan varises atau pelebaran pembuluh darah di daerah gaster maupun esofagus (Widjaja, F. F. & Karjadi, T., 2011).

Pada tahun 2012, sirosis menjadi penyebab ke-9 dari kematian di Amerika Serikat. Jumlah kematian akibat sirosis di Amerika Serikat per tahun meningkat menjadi sekitar 35.000 kematian, dan bertanggung jawab terhadap sekitar 1,2% dari total kematian di Amerika Serikat (Lagadinou *et al.*, 2012). Berdasarkan data profil kesehatan Indonesia 2005, tercatat bahwa pada tahun 2004 terdapat 9.441 penderita sirosis hati dengan proporsi 0,4% dan merupakan penyebab kematian ke-21 dari 50 penyebab kematian dengan jumlah kematian 1.336 orang (Depkes, 2005).

Sirosis hati ditandai dengan peradangan, nekrosis sel hati, fibrosis difus dan nodul-nodul regenerasi sel hati (Tasnif dan Hebert, 2013). Sirosis menghasilkan peningkatan tekanan darah portal karena perubahan fibrotik dalam sinusoid hati, perubahan dalam tingkat vasodilator dan vasokonstriktor mediator, serta peningkatan aliran darah ke pembuluh darah splanchnic (Dipiro *et al.*, 2015). Ketika sel-sel hati sudah mengalami sirosis, maka akan timbul berbagai kemungkinan komplikasi antara lain hipertensi

portal, *ascites*, *spontaneous bacterial peritonitis* (SBP), varises esofagus, dan ensefalopati hepatic (EASL, 2010).

Menurut Doubatty (2009) penatalaksanaan pasien sirosis hati sangat tergantung dengan etiologi maupun keadaan klinis. Terapi ditujukan untuk mengurangi progresi penyakit, menghindarkan bahan-bahan yang dapat menambah kerusakan hati, pencegahan dan penanganan komplikasi. Manifestasi klinis stadium awal sirosis sering tanpa gejala (sirosis kompensata) 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 dekomensata), gejala yang timbul meliputi hilangnya rambut badan, gangguan tidur, demam tak begitu tinggi, adanya gangguan pembekuan darah, perdarahan gusi, epitaksis, gangguan siklus haid, ikterus dengan air kemih berwarna seperti teh pekat, hematemesis, melena, sulit konsentrasi, agitasi sampai koma (Sudoyo, 2007). Manifestasi utama dan lanjut dari sirosis terjadi akibat dua tipe gangguan fisiologis: gagal sel hati dan hipertensi portal. Manifestasi gagal sel hati adalah *ikterus*, *edema* perifer, kecenderungan perdarahan, *eritema palmaris* (telapak tangan merah), angioma laba-laba, faktor hepaticum dan ensefalopati hepatic. Gambaran klinis yang terutama berkaitan dengan hipertensi portal adalah *splenomegali*, varises esofagus dan lambung, serta manifestasi sirkulasi kolateral lain (Price, 2006).

Gangguan hematologi yang sering terjadi adalah perdarahan, anemia, leukopenia, dan trombositopenia. Penderita sering mengalami perdarahan gusi, hidung, menstruasi berat dan mudah memar. Manifestasi ini terjadi akibat berkurangnya faktor pembekuan darah. Anemia, leukopenia, trombositopenia diduga terjadi akibat hipersplenisme. Limpa tidak hanya

membesar tetapi juga aktif menghancurkan sel-sel darah dari sirkulasi sehingga menimbulkan anemia dengan defisiensi folat, vitamin B12 dan besi. Faktor utama terjadinya *ascites* ialah peningkatan tekanan hidrostatik pada kapiler usus (hipertensi portal) dan penurunan tekanan osmotik koloid akibat hipoalbuminemia (Price, 2006). *Edema* terjadi ketika konsentrasi albumin plasma menurun. Produksi aldosteron yang berlebihan akan menyebabkan retensi natrium serta air dan ekskresi kalium (Smeltzer & Bare, 2002).

Menurut kamus kedokteran Dorland peritonitis adalah radang peritonium, pada membran serosa yang melapisi rongga abdomen dan pelvis serta melapisi visera, kedua lapisan tersebut menutupi ruang potensial, rongga peritonium, yang disebabkan oleh iritasi kimia atau invasi bakteri (Kamus Saku Kedokteran Dorland, 2012). Gastritis akan sangat mengganggu aktivitas sehari-hari, baik bagi remaja maupun orang dewasa. Gastritis merupakan peradangan (inflamasi) dari mukosa lambung yang disebabkan oleh faktor iritasi dan infeksi (Saydam, 2011). Pada diagnosa pertama, sekitar 30-40% pada pasien sirosis dekompesata oleh hati dan 60% pasien mengalami komplikasi *ascites* dan varises esofagus. Perdarahan pada varises menyebabkan kematian yang signifikan dengan persentase 7% - 15%. (Biecker, E., 2011). Ada tiga hal yang membuat risiko perdarahan varises esofagus, yaitu peningkatan hipertensi porta menyebabkan kerusakan hati yang ditimbulkan penyakit, asupan makanan, asupan etanol, irama sirkadian, olahraga fisik dan peningkatan tekanan intraabdomen, faktor yang melemahnya dinding varises, seperti penggunaan obat – obatan dalam jangka panjang (asam asetilsalisilat dan NSAID), infeksi bakteri yang dapat membuat perdarahan awal dan berulang (Widjaja, F. F. & Karjadi, T., 2011).

H. Pylori dan penggunaan NSAID merupakan dua hal umum terjadinya Peptic Ulcer Disease (PUD) dan mempengaruhi tingkat keparahan penyakit. Penyebab PUD antara lain hipersekresi, infeksi virus, penggunaan obat – obatan, alkohol, adanya penyakit kronis,dll. Penyakit kronis seperti gagal ginjal kronis, sirosis hati, penyakit paru kronis, dan Crohn's disease juga dapat menyebabkan tukak ulkus (Ilse, T., 2009). Dalam pengobatan gastritis ialah menghilangkan nyeri, menghilangkan inflamasi dan mencegah terjadinya ulkus peptikum dan komplikasi. Berdasarkan patofisiologisnya terapi farmakologi gastritis ditujukan untuk menekan faktor agresif (asam lambung) dan memperkuat faktor defensif (ketahanan mukosa). Sampai saat ini pengobatan ditujukan untuk mengurangi asam lambung dengan cara menetralkan asam lambung dan mengurangi sekresi asam lambung. Selain itu, pengobatan gastritis juga dilakukan dengan memperkuat mekanisme defensif mukosa lambung dengan obat-obat sitoproteksi (Dipiro et. al, 2015).

Terapi penekanan asam untuk terapi terhadap pertumbuhan bakteri yang berlebihan dan translokasi bakteri. Selain itu, kecuali untuk studi farmakologi, beberapa studi telah meneliti keamanan dan utilitas terapi *acid suppressive* pada populasi sirosis (Goel *et al.*, 2012). Obat saluran pencernaan sering diberikan kepada pasien sirosis hati, bertujuan untuk mencegah komplikasi pada pasien dengan varises lambung atau perdarahan lambung. Sirosis hati dengan tukak lambung dapat meningkatkan prevalensi risiko ulkus peptikum dan lambung. Obat pendarahan lambung, seperti antasida, cimetidin, ranitidin, dan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) efektif dalam mengurangi asam lambung, namun pada pasien tertentu seperti pasien sirosis hati dapat menyebabkan penurunan metabolisme presistemik (Guillaume & Seres, 2012). *Proton Pump Inhibitor* (PPI) dan H₂-receptor

antagonists (H_2 RAs) yang paling sering digunakan sebagai obat untuk penekanan asam. Namun, penekanan asam lambung dengan obat-obat ini dikaitkan dengan beberapa efek samping potensial, termasuk infeksi enterik lainnya (*Clostridium difficile*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*) (Deshpande *et al.*, 2012).

Pasien gastritis yang mengalami peningkatan sekresi asam lambung, digunakan obat antiulcer dengan tujuan menghambat atau menurunkan sekresi asam lambung. Ranitidin dan antasida merupakan obat antiulcer yang paling banyak digunakan dalam terapi gastritis, ranitidin diberikan sebelum makan dengan tujuan memaksimalkan penghambatan sekresi asam lambung sebelum adanya rangsangan sekresi asam lambung dari makanan sedangkan antasida bertujuan untuk menetralkan asam lambung (Tjay dan Rahardja, 2013).

Penelitian 5 tahun terakhir, terkait gangguan hati dengan terapi cimetidin telah menjadi keprihatinan besar dalam mengobati pasien dengan penyakit ulkus peptikum. Penelitian terbaru, pada ranitidin diharapkan memiliki agen H_2 -blocker lebih kuat dan menghasilkan efek samping yang lebih sedikit, terutama hepatotoksisitas (Kanashima *et al.*, 1985). Dalam penelitian (I Hsu, P., *et al.*, 2004) membandingkan penggunaan ranitidin dengan pantoprazol sebagai terapi perdarahan berulang pada komplikasi peptic ulcer di dapatkan hasil dari 102 pasien yang terdaftar dalam uji coba prospektif ini, perdarahan terulang pada 2 pasien (4%) pada kelompok pantoprazol, dibandingkan dengan 8 pasien (16%) pada kelompok ranitidin. Menurut (Gisbert *et al.*) bahwa penggunaan PPI (omeprazol, lansoprazol) lebih efektif daripada antagonis reseptor H_2 (ranitidin, famotidin) dalam mencegah perdarahan persisten atau berulang dari tukak lambung. Namun, dalam percobaannya memiliki beberapa keterbatasan antara lain : variasi

dosis penggunaan PPI dan antagonists H₂-reseptor, skema pemberian terapi obat, pembagian klasifikasi perdarahan ulkus dan terapi endoskopi bersamaan. Namun, penggunaan infus kontinu ranitidin lebih efektif untuk meningkatkan pH intragastrik dari intermiten bolus injeksi. Selain itu, penggunaan dosis tinggi ranitidin infus (300 mg/24 jam) dibandingkan dengan infus konvensional dosis (150 mg/24 jam) lebih efektif untuk mencegah berulang perdarahan ulkus karena terapinya mirip dengan pantoprazole. (I Hsu, P., *et. al.*, 2004).

Mekanisme Kerja antagonis reseptor H₂ yang paling penting adalah mengurangi sekresi asam lambung. Obat ini menghambat sekresi asam yang dirangsang histamin, gastrin, obat-obat kolinomimetik dan rangsangan vagal. Volume sekresi asam lambung dan konsentrasi pepsin juga berkurang. Simetidin, ranitidin dan famotidin kecil pengaruhnya terhadap fungsi otot polos lambung dan tekanan sfingter esofagus yang lebih bawah (Katzung, 2012). Pengobatan dengan ranitidin digunakan dosis 150 – 300 mg secara IV 2 kali sehari menjelang tidur (Glaxo Smith Kline, 2015).

Dari latar belakang tersebut peran seorang farmasis sangat penting dalam membantu para rekan sejawat medis dalam menjalankan terapi ranitidin, dengan target terapi penurunan penyakit sirosis hati. Dengan alasan tersebut, maka dilakukan sebuah penelitian yang berjudul pola penggunaan ranitidin terhadap pasien sirosis hati di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo. Untuk mengetahui pola penggunaan ranitidin pada pasien sirosis hati, yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo, demi meningkatkan pelayanan rumah sakit dan berguna untuk klinis.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang tersebut di atas, maka yang akan diangkat sebagai permasalahan penelitian ini adalah: “Bagaimana pola penggunaan ranitidin terhadap pasien sirosis hati di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo”.

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pola penggunaan ranitidin terhadap pasien sirosis hati di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo yang meliputi: data pasien, nama obat, waktu penggunaan obat, dan data laboratorium.

1.4. Manfaat Penelitian

- 1 Penelitian ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pola penggunaan obat ranitidin pada pasien sirosis hati sehingga dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan penggunaan obat pada pasien.
- 2 Mengidentifikasi kemungkinan terjadinya *Drug Related Problem* (DRP) terkait dengan pemberian ranitidin pada pasien sirosis hati rawat inap di RSUD Kabupaten Sidoarjo.
- 3 Sebagai sumbangan pengetahuan dan pemikiran kepada para farmasis dalam upaya meningkatkan perannya dalam Pharmaceutical Care.