

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Berikut ini merupakan persamaan serta perbedaan penelitian terdahulu dengan penelitian yang akan dilakukan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.1 Perbedaan dan persamaan penelitian terdahulu

Hasil Penelitian Terdahulu	Persamaan	Perbedaan
<p><i>Analisis Drug Related Problems</i> atau DRPs dan Biaya pada Pasien Sindrom Koroner Akut Selama Menjalani Rawat Inap di Rumah Sakit DR. Ramelan Surabaya</p> <p>Hasil : Sebanyak 60 pasien ACS/SKA dirawat di bangsal Kardiologi selama 4 bulan. 30 pasien berada dalam kelompok kontrol dan 30 pasien berada dalam kelompok studi. 103 DRPS direkam. Mayoritas DRPS mengacu pada adanya indikasi yang jelas tetapi tidak ada obat yang diresepkan. Ukuran hasil adalah biaya keseluruhan dan LOS. Rata-rata perlakuan dan LOS kelompok kontrol masing-masing sebesar 8,6 dan 5,3 dan berbeda nyata ($p=0,05$, CI 95%). Sedangkan rata-rata biaya obat keseluruhan pada kelompok kontrol dan</p>	<p>Penelitian ini menggunakan studi prospektif dengan melakukan peninjauan pengobatan dan mengamati kondisi klinis. Data yang terkumpul dari penelitian ini kemudian dianalisis menggunakan sistem klasifikasi PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe)</p>	<p>Tidak membandingkan biaya yang terdampak DRPs dan yang tidak terdampak. Waktu pelaksanaan yang dilaksanakan. Pada penelitian terdahulu menggunakan 2 metode penelitian yaitu eksperimental dan observasional.</p>

perlakuan berbeda nyata ($p= 0,05$, CI 95%).		
--	--	--

B. Landasan Teori

1. Sindrom Koroner Akut

a. Definisi

Sindrom Koroner Akut (SKA) adalah manifestasi klinis yang menunjukkan kondisi yg timbul dikarenakan peredaran darah yg menurun ataupun tersumbatnya peredaran darah ke jantung secara tiba-tiba dan perlu penanganan segera (Wibowo and Andina, 2018) . ACS artinya sindrom klinis dampak tersumbatnya pembuluh darah koroner, akibat pecahnya plak arteriosklerotik baik intermiten juga persisten. Sindrom Koroner Akut dikategorikan dalam 3 kelompok yaitu angina pectoris tidak stabil (UAP), infark miokard tanpa elevasi ST (Non-ST Elevation Myocard Infraction/NSTEMI). , dan infark miokard dengan elevasi ST (ST Elevation Myocard Infraction/STEMI) (Hamm et al,2011; Majid 2008; Myrtha,2012 dalam Prihandana 2013).

b. Etiologi

Etiologi dari penyakit sindrom koroner akut (SKA) ialah aterosklerotik yang mengalami ruptur sehingga menyebabkan trombosis intravaskular dan gangguan pasokan darah miokard. Aterosklerosis sendiri adalah adanya plak pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan pengerasan dan penyempitan pembuluh darah. Sumbatan pada arteri koroner dapat menyumbat pula pada aliran darah ke suatu bagian jantung. Jika aliran darah terhambat dan terjadi lebih dari beberapa menit maka jaringan jantung akan mati (Nugroho dan Putri 2016).

c. Patofisiologi

Sindrom Koroner Akut (SKA) terjadi akibat ketidakseimbangan suplai oksigen yang menyebabkan nekrosis miokard. Faktor yang mempengaruhi arteri koroner dapat menyebabkan hal ini terjadi, namun dapat juga terjadi sebagai penyebab proses sekunder seperti hipoksemia atau hipotensi serta faktor yang dapat meningkatkan kebutuhan oksigen

miokard (Sanjani and Nurkusumasari, 2020). Penyebab paling umum adalah pecahnya plak aterosklerotik yang menyebabkan oklusi arteri lengkap atau sebagian dengan embolisasi distal agen trombolitik. Dari proses patofisiologi dan tingkat keparahan dari iskemik miokardium, dapat dikategorikan sebagai Angina Stabil & Tidak Stabil, Infark Miokard Akut dengan dan tanpa elevasi ST (STEMI/NSTEMI). Stable Angina biasanya disebabkan karena adanya plak atheromatosa yang terikat pada arteri koroner. Derajat stenosis berkaitan pada pola nyerinya seperti ketika *atherosclerosis stenosis* menyempitkan lumenarteri koroner lebih dari 70% menyebabkan kapasitas aliran untuk memenuhi oksigen yang dibutuhkan menurun. Ketika oksigen tidak terpenuhi maka mengakibatkan serangan jantung diikuti angina pectoris yang mereda bila oksigen terpenuhi. Angina tidak stabil disebabkan karena rupturnya plak *atherosclerotic* pada pembuluh darah koroner. Keadaan ini menyebabkan pasien mengalami nyeri pada dada saat melakukan aktivitas berat akan tetapi tetap berlangsung saat istirahat. (Satoto, 2014)

Agresi jantung akut dengan elevasi segmen ST (STEMI) terjadi saat peredaran darah koroner berkurang tiba-tiba sesudah oklusi trombus dari plak aterosklerotik. Stenosis arteri koroner berat yang semakin tinggi dengan lambat umumnya tak memicu STEMI karena sebagian besar aliran kolateral berkembang secara sedikit demi sedikit. Saat trombus arteri koroner yg terjadi dengan cepat di lokasi cedera vaskular serta dipicu oleh faktor-faktor mirip merokok, hipertensi, serta akumulasi lipid, sekarang diklaim STEMI (Diputra, Wita and Aryadana, 2018). pada beberapa masalah, infark terjadi ketika celah plak aterosklerotik, pecah atau ulserasi dan waktu syarat lokal atau sistemik memicu trombus yang menghasilkan trombus mural pada lokasi ruptur dan mengakibatkan oklusi arteri koroner. sebab atherosclerosis dikarenakan jua kerusakan endotel namun pada masalah ini vasodilatasi distal serta aliran kolateral masih berlangsung menggunakan baik sehingga oksigen yg diharapkan masih bisa diseimbangkan dengan beristirahat. (Satoto, 2014)

Serangan jantung akut tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI) dapat terjadi akibat pasokan oksigen yang kurang atau peningkatan kebutuhan oksigen jantung yang diperberat oleh adanya obstruksi koroner. Trombosis akut terjadi bersama pecahnya plak ateroma yang tidak stabil pada inti lipid yang besar dan tutup berserat tipis serta faktor jaringan dengan konsentrasi tinggi. Inti lemak yang cenderung pecah memiliki konsentrasi ester kolesterol yang tinggi yang merupakan skala asam lemak tak jenuh yang tinggi. Ditempat pecahnya plak akan mengalami proses inflamasi yang dapat dilihat dari jumlah makrofag dan limfosit T. (Satoto, 2014)

d. Klasifikasi Sindrom Koroner Akut

Dari pemeriksaan fisik yang dilakukan, anamnesis, pemeriksaan elektrokardiogram (EKG), serta biomarka jantung, Sindrom Koroner Akut dibagi menjadi:

1. *Acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI)*
2. *Acute non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)*
3. *Unstable angina pectoris (APTS)*

Indikator oklusi arteri koroner total adalah serangan jantung akut dengan elevasi segmen ST (STEMI). Tindakan revaskularisasi diperlukan pada keadaan ini untuk segera aliran darah dan reperfusi miokard menjadi normal kembali. Secara medis menggunakan agen fibrinolitik atau intervensi mekanis melalui koroner perkutan primer. Apabila terjadi keluhan angina pektoris akut disertai elevasi segmen ST yang menetap di 2 sadapan yang berdampingan maka ditegakkan diagnosis STEMI. Tidak perlu menunggu hasil biomarker jantung yang membaik untuk memulai manajemen revaskularisasi. (Aroney *et al.*, 2006)

Apabila keluhan angina pektoris akut tanpa elevasi segmen ST yang berada di 2 sandapan yang berdekatan, diagnosis NSTEMI dapat digunakan. Rekaman EKG yang diperoleh pada presentasi dapat berupa segmen ST, gelombang T terbalik, gelombang T datar, gelombang T pseudo-normalisasi, atau bahkan tanpa perubahan. Angina pektoris

tidak stabil dan NSTEMI dapat dibedakan dengan biomarker jantung. Biomarker jantung yang umum digunakan adalah CK-MB atau troponin sensitivitas tinggi. Bila didapatkan hasil biomarker jantung menunjukkan kenaikan yang signifikan, diagnosis adalah infark miokard akut tanpa elevasi ST (NSTEMI), sedangkan jika hasil biomarker jantung tidak meningkat secara signifikan, diagnosis adalah angina pectoris tidak stabil (APTS) (Kawengian, Wiyono and Mamarimbing, 2019). Nilai ambang untuk peningkatan abnormal biomarker jantung pada sindrom koroner akut adalah beberapa unit di atas batas atas normal. (Aroney et al., 2006). Pemeriksaan diulangi 10-20 menit jika pemeriksaan EKG awal tidak mencetuskan kelainan (normal) atau menunjukkan kelainan nondiagnostik saat angina masih berjalan. Apabila EKG ulang masih sama dengan gambaran sebelumnya sementara angina sangat sugestif SKA, maka pasien harus dipantau selama 12-24 jam. Setiap kali angina kambuh atau setidaknya sekali dalam 24 jam EKG harus diulang. (Aroney *et al.*, 2006)

e. Tanda dan Gejala

Nyeri dada yang khas merupakan tanda dan gejala penyakit SKA, terdapat perubahan pada hasil pemeriksaan EKG, serta peningkatan enzim jantung. Nyeri dada substernal, retrosternal, dan prekordial merupakan nyeri khas pada ACS. Terasa seperti diperas, dibakar dan penuh dalam hitungan menit. Apabila ditemukan tanda-tanda klinis seperti hipotensi yang menandakan disfungsi ventrikel, hipertensi, dan berkeringat menandakan respon edema, katekolamin dan peningkatan tekanan vena jugularis menandakan gagal jantung. (Muttaqin, 2009)

f. Faktor Risiko

1. Dilipidemia

Gangguan fungsi endotelium pembuluh darah yang disebabkan oleh ketidakseimbangan kadar lipid sehingga dapat meningkatkan pelepasan dari berbagai mediator inflamasi dan dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis pada arteri koroner. Dislipidemia dapat merangsang pelepasan *interleukin*, *TFN-Alpha* serta CRP yang

merupakan penanda multiple inflamasi yang mengakibatkan dapat meningkatnya derajat keparahan penyakit hal ini mempunyai hubungan signifikan terhadap lama perawatan kritis penderita sindrom koroner akut (SKA). (Sisilia Inda Fir Santry A. Koa1, 2002)

2. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah sistolik maupun tekanan darah diastolik memberikan beban yang lebih terhadap jantung yang dapat mengakibatkan hipertropi ventrikel. Dimana tekanan darah yang tinggi dan persisten dapat menyebabkan tekanan langsung terhadap dinding pembuluh darah koroner yang akan sangat mudah terjadi pembentukan plak aterosklerosis (Sisilia Inda Fir Santry A. Koa1, 2002).

3. Diabetes Melitus

Hiperglikemia mengakibatkan adanya gangguan pada metabolisme lemak sehingga kenaikan lipid teroksidasi dalam sirkulasi terjadi sebagai faktor utama pembentukan inti plak aterosklerosis. Karena isi dari plak tersebut mudah mengalami ruptur menyebabkan terbentuknya trombosis dan oklusi total arteri koronaria. Pasien SKA yang mengalami komplikasi DM mempunyai risiko lebih tinggi terhadap komplikasi syok kardiogenik, serangan iskemia yang berulang, gagal jantung, dan kematian akibat kekacauan metabolik yang kronis serta penyakit kardiovaskular. (Sisilia Inda Fir Santry A. Koa1, 2002)

4. Merokok

Mekanisme terjadinya fenomena ini yaitu cedera endotel dalam lumen pembuluh darah yang disebabkan oleh karbon monoksida dan nikotin yang terkandung dalam rokok. Karbon monoksida dapat meningkatkan *homocysteine* dari pemecahan *methionine* serta menginduksi sitokin proinflamasi karena adanya destruksi hemoglobin. Hal ini akan memicu pembentukan plak yang dapat

merusak endotelium pada permukaan lumen pembuluh darah.
(Sisilia Inda Fir Santry A. Koa1, 2002)

g. Tatalaksana Terapi Farmakologi dan Non-Farmakologi

Tindakan awal yang dimaksud adalah penanganan awal sebelum hasil pemeriksaan EKG atau biomarker jantung keluar, yang diberikan kepada pasien yang terdiagnosis kemungkinan SKA atau SKA karena keluhan angina di IGD. Pemberian MONA (morfin, oksigen, nitrat, dan aspirin) sebagai terapi awal dan tidak harus diberikan secara bersamaan. (Ri, 2017)

1. Angina Pektoris Tidak Stabil dan Infark Miokard Non-elevasi Segmen T

a. Pada fase akut pasien harus istirahat total, dan pemberian oksigen sebanyak 2-4L/menit serta pemasangan IVFG. Untuk Obat-obat yang diberikan yaitu:

- Aspirin dengan dosis 160 mg (kunyah)
- Untuk pasien yang usianya kurang dari 75 tahun dan tidak rutin mengonsumsi clopidogrel dapat diberikan Clopidogrel 300mg atau Ticagrelor dengan dosis 180mg.
- Nitrat Sublingual 5mg, jika masih ada keluhan dapat diulangi sebanyak 3 kali. Bila keluhan persisten maka dilanjutkan pemberian Nitrat iv.

Setelah itu melakukan pemantauan jantung dan dapat ditentukan melalui strategi invasif dan melakukan stratifikasi risiko, pasien risiko tinggi dapat dipindahkan ke rumah sakit yang memiliki fasilitas *cathlab*. Pada masa perawatan (2x24 jam) dapat diberikan obat-obatan:

- Simvastatin dengan dose satu kali (20mg-40mg) atau Atorvastatin dengan dose sekali (20-40mg), ataupun rosuvastatin 1x20mg apabila kadar LDL melebihi target.
- Aspilet 1x80-160mg
- Clopidogrel dengan dosis 1x 75mg atau Tigacelor 2x 90mg

- Apabila fungsi ginjal baik berikan Bisoprolol 1x 5-10mg, apabila apabila fungsi ginjal mengalami penurunan berikan Carvedilol 2x 12,5mg
 - Ramipril dengan dosis 1x 10mg atau Lisinopril dengan dosis 1x 10, Captopril 3x 25mg apabila LV fungsi mengalami menurun EF <50% diberikan jika tidak ada kontraindikasi
 - Apabila tidak toleran dengan golongan ACE-I diberikan golongan obat ARB seperti Candesartan 1x 16mg serta Valsartan 2x 80mg.
 - Obat Pencabar dengan pemberian 2x1C
 - Diazepam dengan dosis 2x 5mg
 - Uf heparin bolus 60 unit/kg, maksimal 4.000 unit, kemudian diteruskan dengan dosis pemeliharaan 12 unit per kilogram, maksimal 1.000 unit per jam atau Fondaparinux, dengan dosis 1x 2,5 mg subcutan atau dengan antikoagulan lainnya. Dilakukan pemantauan kardiak dan puasa selama 6 jam, diet jantung 25-35 kkal/kgBB/24jam dan pemeriksaan profil lipid.
- b. Pada fase perawatan biasa sama saja dengan langkah poin b lalu di lakukan stratifikasi risiko untuk prognostik yang sesuai dengan skala prioritas pada pasien dan yang terahir yaitu rehabilitasi serta prevensi sekunder.
2. SKA dengan Elevasi ST Segmen (STEMI)
- a. Pada fase akut dilakukan istirahat total dan pemberian oksigen sebanyak 2-4L per menit serta di pasang IV FD. Dan pemberian obat-obatan berupa:
- Aspilet dengan dosis 160 mg (kunyah)
 - untuk usia <75 tahun dan tidak biasa mengkonsumsi clopidogrel dapat diberikan clopidogrel 300 mg atau Ticagrelor dengan dosis 180mg

- jika pasien mendapat primary PCI berikan Clopidogrel dengan dosis 600 mg atau ticagrelor 180 mg
- Nitrat sublingual 5mg, jika masih ada keluhan dapat diulangi sebanyak 3 kali , bila terjadi keluhan terus menerus atau persisten dapat dilanjutkan Nitrat iv.
- Morfin dengan dosis 2 sampai 4 mg iv apabila tetap mengalami nyeri dada (bila memungkinkan).

Pemantauan jantung juga dilakukan atau dapat merujuk ke rumah sakit yang lebih lengkap dan jika onset kurang dari 12 jam maka waktu merujuk ke rumah sakit lebih dari 90 menit dan fibrinolitik (di UGD) dengan streptokinase 1,5 juta unit dalam 30 sampai 60 menit atau alteplase. Jika pasien menolak atau tidak diperbolehkan untuk dirujuk.

b. Pada perawatan intensif diberikan obat-obatan:

- Simvastatin dengan dosis pemberian 1x (20-40mg) atau Atorvastatin dengan dosis 1x 20-40mg dapat juga pemberian rosuvastatin dengan dosis 1 kali 20 mg apabila kadar LDL di atas target.
- Aspilet dengan dosis pemberian 1x (80-160 mg)
- Clopidogrel dengan dosi 1x 75mg atau Ticagrelor dengan dosis 2x90mg
- Bila fungsi ginjal baik, berikan Bisoprolol 1x 5-10mg, dan Carvedilol 2 kali 12,5 mg bila fungsi ginjal menurun, dosis dapat dinaikkan; diberikan jika tidak ada kontraindikasi.
- Ramipril dengan dosis 10 mg kali 1 atau Lisinopril dengan dosis yang sama, Captopril dengan 3 kali 25mg apabila fungsi LV menurun EF <50% dan diberikan jika tidak ada kontraindikasi. Apabila intoleran terhadap golongan ACE-I, dapat diberikan obat golongan ARB seperti Candesartan dengan dosis 1 x 16, Valsartan dengan dosis 2 x 80 mg. Obat pencahar dengan pemberian 2xIC (7)
- Diazepamn dengan dosis 2x5 mg

- UF heparin bolus 60 Unit per kgBB, dengan maksimal 4000 unit, setelah itu dilanjutkan dosis rumatan 12 unit per kgBB maksimal pemberian 1000 Unit/jam atau Fondaparinux dengan dosisb 1x 2,5mg SC atau antikoagulan lainnya.

Selain pemberian obat-obatan dapat juga dilakukan Monitoring kardiak dan puasa selama 6 jam, diet jantung 25-35 kkal/kgBB/24jam dan pemeriksaan profil lipid.

- c. Pada tahap perawatan biasa sama dengan langkah poin b lalu di lakukan stratifikasi risiko untuk prognostik sesuai dengan skala prioritas pada pasien dan yang terahir yaitu rehabilitasi serta prevensi sekunder.

2. Drug Related Problems

a. Definisi

Kesalahan dalam pengobatan diartikan sebagai suatu kejadian yang dapat dihindari atau dicegah agar tidak membahayakan pasien saat menjalankan terapi pengobatan. *Drug Related Problem* merupakan suatu kondisi yang berkaitan dengan perawatan obat yang mana dapat mempengaruhi hasil klinis yang ingin dicapai. Masalah DRPs sering terjadi pada pasien yang dirawat inap, hal ini bisa mengakibatkan kualitas hidup pasien menurun, sehingga waktu rawat inap di rumah sakit pun menjadi lama. Peningkatan biaya perawatan atau dapat juga mengakibatkan peningkatan risiko morbiditas atau mortalitas (Lucyani, 2018).

Klasifikasi berdasarkan masalah yang kemungkinan menyebabkan adanya DRP menurut (PCNE, 2020)

1. Efektivitas pengobatan yang mana masalah ini berpotensi mengurangi efek farmakologi obat seperti efek yang tidak ada terapi atau terapi yang tidak maksimal dari obat ataupun indikasi yang tidak diobati.
2. Keamanan pengobatan seperti efek obat yang merugikan yang mungkin dapat terjadi.

3. Masalah lainya seperti pengobatan yang berkaitan dengan efektivitas biaya.

Klasifikasi DRPs berdasarkan penyebab menurut (PCNE, 2020)

Pemilihan obat yang kurang tepat seperti pemberian obat tanpa adanya indikasi, duplikat golongan terapeutik atau zat aktif yang kurang tepat, ketidaksesuaian pemberian jumlah obat pada satu indikasi, serta bentuk sediaan yang tidak sesuai dengan kondisi pasien.

1. Durasi pengobatan seperti durasi pengobatan yang terlalu singkat ataupun durasi yang terlalu lama.
 2. Pemilihan dosis yang kurang tepat, bisa overdose(kelebihan dosis) ataupun underdose(kekurangan dosis), regimen dosis yang berlebih, durasi pemberian obat yang tidak tepat, dan masalah dalam farmakokinetik yang memerlukan kajian dosis.
 3. Proses penggunaan obat seperti waktu pemberian obat atau interval dosis yang tidak tepat, obat yang diberikan kurang atau berlebih, obat tidak diberikan sama sekali, salah memberikan obat dan rute pemberian yang salah
3. *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

★ *Cost Effectiveness Analysis* atau CEA atau metode analisi efektivitas biaya ialah metode manajemen yang digunakan untuk menilai efektivitas suatu program ataupun intervensi menggunakan perbandingan nilai biaya (*cost*) dengan outcome yang diperoleh. Outcome yang didapatkan divisualisasikan dalam terminologi yang dapat diukur dan bukan dalam bentuk moneter. Hasil dari metode ini digunakan untuk menetapkan nilai efisiensi dengan biaya terendah yang mana merupakan suatu tujuan dalam suatu intervensi kesehatan (Aryani, Kurdi and Soebyakto, 2016).

CEA dirancang untuk membandingkan efisiensi ekonomi pengobatan untuk penyakit tertentu. Dari hasil CEA harus melihat sebagai bagian dari kumpulan data yang lebih besar dan mencakup semua variabel lain yang penting dalam menempatkan sumber daya kesehatan. Biaya yang

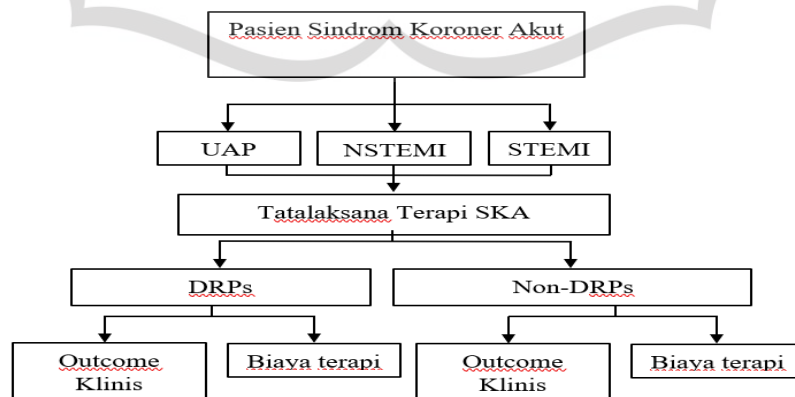
paling penting untuk dipertimbangkan yaitu biaya perawatan kesehatan langsung. Kategori biaya ini biasanya dominan di sebagian besar CEA yang mana sering kali dipertimbangkan. (Rutigliano, Michael J., M.D., 1995)

Diagram efektifitas-biaya dapat menjadi alat bantu dalam analisis CEA. Alternatif kesehatan harus dicocokkan dengan intervensi obat standar. Melihat pada diagram ini apabila efektifitas suatu intervensi kesehatan lebih tinggi tetapi biaya yang diperlukan lebih besar dari intervensi standar, maka intervensi ini termasuk kedalam kuadran I. Apabila intervensi kesehatan memiliki efektifitas yang lebih tinggi dan biaya yang diperlukan lebih sedikit dari intervensi standar, intervensi ini termasuk kedalam kuadran II yang mana dapat menjadi pilihan utama (Candradewi, Perwitasari and Nabilah, 2021).



Gambar 2. 1 Kuadran efektifitas biaya

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

H0 : Tidak adanya hubungan antara kejadian DRPs maupun non-DRPs terapi dengan outcome klinis.

H1 : Adanya hubungan antara kejadian DRPs maupun non-DRPs terapi dengan outcome klinis.

H0 : Tidak adanya perbedaan cost terapi pada kejadian DRPs terapi dan non-DRPs terapi di RSUD Prof.Dr.Margono.

H0 : Adanya perbedaan cost terapi pada kejadian DRPs terapi dan non-DRPs terapi di RSUD Prof.Dr.Margono.

