

**STUDI PHARMAKOVIGILANS DITINJAU DARI ADVERSE DRUG  
REACTION PADA PASIEN ASMA RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT  
UMUM DAERAH TUGUREJO SEMARANG  
BULAN AGUSTUS 2019 – SEPTEMBER 2019**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan

Mencapai gelar sajana farmasi



Oleh:

**Nining Nur Khalimah**

**33101500389**

**PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**

**SEMARANG**

**2021**

**SKRIPSI**

**STUDI PHARMAKOVIGILANS DITINJAU DARI ADVERSE DRUG  
REACTION PADA PASIEN ASMA RAWAT INAP DI RUMAH  
SAKIT UMUM DAERAH TUGUREJO SEMARANG  
BULAN AGUSTUS 2019 - SEPTEMBER 2019**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

**Nining Nur Khalimah**

**33101500389**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 7 Desember 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Telah disetujui oleh:

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

  
**Arifin Santoso, M.Sc., Apt**

  
**Willy Wahyu Timur, M.Sc., Apt**

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

  
**Meki Pranata, M.Farm., Apt**

  
**Abdur Rosyid, M.Sc., Apt**

Semarang, 27 Desember 2021  
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran  
Universitas Islam Sultan Agung  
Dekan,



  
**Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S.H**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nining Nur Khalimah

NIM : 33101500389

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**STUDI PHARMAKOVIGILANS DITINJAU DARI ADVERSE DRUG  
REACTION PADA PASIEN ASMA RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT  
UMUM DAERAH TUGUREJO SEMARANG  
BULAN AGUSTUS 2019 - SEPTEMBER 2019**

Adalah benar hasil karya saya dan tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan tersebut, saya bersedia menerima sanksi yang berlaku.

Semarang, 27 Desember 2021



Nining Nur Khalimah

## PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nining Nur Khalimah  
NIM : 33101500389  
Program Studi : Program Studi Farmasi  
Fakultas : Fakultas Kedokteran

Alamat Asal : JL. Mawar 2, RT 2 RW2. Weding Bonang Demak  
No. Hp / Email : 081328428815 / Niningnurhalimahrnh11@gmail.com

Dengan ini menyerahkan karya ilmiah berupa Skripsi dengan Judul :

**STUDI PHARMAKOVIGILANS DITINJAU DARI ADVERSE DRUG  
REACTION PADA PASIEN ASMA RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT  
UMUM DAERAH TUGUREJO SEMARANG  
BULAN AGUSTUS 2019 - SEPTEMBER 2019**

Dan menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikan internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencantumkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 27 Desember 2021  
Yang menyatakan,



Nining Nur Khalimah

## PRAKATA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Assalamu'alaikum Wr. Wb*

Puji syukur senantiasa kita panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala karunia, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan baik. Sholawat serta salam semoga selalu dilimpahkan oleh Allah SWT kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabat, semoga syafaatnya kelak dapat kita peroleh di yaumul kiyamah.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan, dukungan, dorongan serta semangat dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang dengan kemurahan hatinya telah memberikan kelancaran kepada hamba untuk bisa menyelesaikan penulisan ini.
2. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF., SH, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
3. Abdur Rosyid, M.Sc., Apt selaku Kepala Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
4. Arifin Santoso, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Meki Pranata, M.Farm., Apt selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Willi Wahyu Timur, M. Sc., Apt selaku dosen penguji I yang telah memberikan saran dan masukan dalam perbaikan skripsi ini.
7. Abdur Rosyid, M.Sc., Apt selaku dosen penguji II yang telah memberikan saran dan masukan dalam perbaikan skripsi ini.

8. Rumah Sakit Umum Tugurejo Semarang yang telah berkenan memberikan ijin dalam penelitian.
9. Seluruh Dosen dan Karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan ilmu selama menempuh pendidikan.
10. Kedua orang tua saya tercinta, bapak Juwandi, S.Pd dan ibu Hj. Chosiah yang telah memberikan kasih sayang, selalu mendoakan tiada henti, selalu memberikan semangat dan selalu ada didalam hati dan selama ini memberikan dukungan moril maupun materil yang tak terhingga.
11. Kakak saya Imanuddin, S.E, dan adik saya Umi Zahro' serta sepupu saya Ana Isnaini, yang saya cintai dan keluarga besar yang dengan tulus memberikan doa, semangat serta dukungan kepada penulis.
12. Teman-teman (Wilujeng Siti Fatmala, Uswatun Khasanah, Nila Kusumawati, Aditya Dwi M, Norramadhan, Khusniyatul, Kinta Inasti R, Nur halimah, Anik Yufita, Aditya Rizki dan M Lochlain doherty) yang menyemangati dalam penyusunan skripsi.
13. Keluarga besar *Cocos fructus 2015* yang telah menjadi teman seperjuangan selama menempuh pendidikan di Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu baik materil dan spiritual dalam penulisan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan dan masih jauh dari kesempurnaan. Hal ini dikarenakan keterbatasan kemampuan yang penulis miliki, karena itu kritik dan saran dari berbagai pihak sangat penulis harapkan. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi perkembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan di bidang Farmasi.

***Wassalamu'alaikum Wr. Wb***

Semarang, 27 Desember 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	iv
PRAKATA .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
INTISARI .....	xiiiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Asma.....	6
2.1.1. Definisi .....	6
2.1.2. Epidemiologi .....	6
2.1.3. Klasifikasi.....	7
2.1.4. Patogenesis Asma .....	8
2.1.5. Penyebab Asma.....	10
2.1.6. Prinsip Pengobatan Asma.....	11
2.1.7. Terapi Farmakologi.....	12

2.1.8. Ciri-Ciri dan Potensial Efek Samping Obat Asma .....	13
2.1.9. <i>Treatment</i> Asma.....	18
2.1.10. Pengobatan Asma pada Keadaan Khusus .....	25
2.1.11. Komplikasi Asma.....	27
2.1.12. Terapi Non Farmacologi Asma .....	27
2.2. Pengertian <i>Pharmacovigilance</i> .....	28
2.3. Pengertian <i>Adverse Drug Reaction</i> (ADR) .....	29
2.4. Pengertian Algoritma Naranjo .....	30
2.5. Rumah Sakit Tugurejo Semarang .....	31
2.6. Kerangka Teori .....	33
2.7. Kerangka Konsep.....	33
2.8. Hipotesis .....	33
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	<b>34</b>
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	34
3.2. Variabel dan Definisi Operasional .....	34
3.2.1. Variabel Bebas.....	34
3.2.2. Variabel Terikat .....	34
3.2.3. Definisi Operasional .....	34
3.3. Populasi dan Sampel .....	35
3.3.1. Populasi Penelitian.....	35
3.3.2. Sampel Penelitian.....	35
3.4. Intstrumen Penelitian.....	37
3.5. Metode Pengumpulan Data .....	37
3.6. Cara Penelitian .....	38
3.6.1. Perencanaan.....	38
3.6.2. Pelaksanaan .....	38
3.7. Tempat Dan Waktu Penelitian .....	40
3.7.1. Tempat Penelitian .....	40
3.7.2. Waktu Penelitian.....	40
3.9. Pengolahan Dan Analisa Data .....	42
3.9.1. Pengolahan Data .....	42



3.9.2. Analisis Data.....	42
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>44</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	44
4.1.1. Distribusi responden .....	44
4.1.4. Hubungan Usia dengan Kejadian ADR .....	50
4.2. Pembahasan .....	51
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>59</b>
5.1. Kesimpulan .....	59
5.2. Saran.....	59
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>66</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Bagan Kerangka Teori .....	33
Gambar 2.2. Bagan Kerangka Konsep .....	33
Gambar 3.1. Bagan Alur Penelitian .....	41



## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Klasifikasi asma pada orang dewasa .....	6
Tabel 2. 2. Klasifikasi derajat asma pada anak-anak .....	7
Tabel 2. 3. Obat Asma.....	12
Tabel 2. 4. Step pengobatan controler dari asma .....	18
Tabel 2. 5. Terapi farmakologis asma dewasa.....	18
Tabel 2. 6. Algoritma naranjo .....	31
Tabel 3. 1. Waktu Penelitian .....	40
Tabel 4. 1. Distribusi responden berdasarkan usia .....	44
Tabel 4. 2. Distribusi responden berdasarkan jenis kelamin.....	45
Tabel 4. 3. Hubungan Usia dengan Kejadian ADR.....	50



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil <i>Naranjo Scale</i> .....	66
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> .....	71
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian.....	72
Lampiran 4. Hasil uji <i>Chi - Square</i> .....	73
Lampiran 5. Tabulasi Penelitian.....	74



## DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ADR	: <i>Adverse Drug Reaction</i>
APE	: Arus Puncak Ekspirasi
BPOM	: Badan Pengawasan Obat dan Makanan
BNF	: <i>British National Formulary</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
DALYs	: <i>disability-adjusted life years</i>
DIH	: <i>Drug Information Handbook</i>
ESO	: Efek Samping Obat
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
GINA	: <i>Global Initiative National for Asthma</i>
ICS	: Intra Corticosteroid
IGE	: Immunoglobulin E
KEMENKES	: Kementrian Kesehatan
LABA	: <i>Long-acting <math>\beta</math>-2 Agonist</i>
NAEPP	: <i>National Asthma Education and Prevention Program</i>
RISKASDAS	: Riset Kesehatan Dasar
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
ROTD	: Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki
RI	: Republik Indonesia
SABA	: <i>Short-acting <math>\beta</math>-2 Agonist</i>
SRS-A	: <i>Slow Reacting Substances of Anaphylaxis</i>
UDV	: <i>Unit Dose Vial</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## INTISARI

Asma adalah infeksi saluran pernafasan kronis dimana saluran pernapasan di paru-paru meradang dan menyempit yang menyebabkan sesak nafas, mengi, dada sesak, dan batuk. Gejala datang sebagai episode berulang yang dikenal sebagai serangan asma, paling sering pada malam hari atau dini hari. Pengobatan asma dapat dilakukan dengan serangan asma pertama kali. Dalam penggunaan asma harus diperhatikan *Adverse Drug Reaction* (ADR) yang ditimbulkan terhadap organ atau sistem tubuh. Salah satu upaya untuk mengurangi kejadian yang tidak diinginkan yaitu studi farmakovigilans dibuat untuk bekerja meningkatkan keselamatan pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran kejadian ADR pada pengobatan asma ini di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang.

Penelitian ini bersifat non eksperimental dengan rancangan deskriptif analitik, observasi data diambil secara prospektif dengan pengambilan data diambil secara *consecutive sampling (non-random sampling)*. Didapatkan sampel sebanyak 45 responden. Data kejadian ADR dinilai berdasarkan pustaka dari *Drug Information Handbook* (DIH) 2014 dan *British National Formulary (BNF) edisi 66 (BNF, 2014)*. Kemudian probabilitas kejadian ADR dinilai dengan *naranjo scale* sebagai konfirmasi kualitas ADR.

Kombinasi regimen pengobatan yang paling banyak digunakan adalah (Combivent UDV) ipratropium bromida + salbutamol terdapat 6 responden dengan kejadian ADR hipokalemia, batuk (4,4%), hipokalemia, sakit kepala (8,9%), dan obat tunggal salbutamol nebulasi dengan kategori besar kemungkinan besar terjadi ADR.

**Kata Kunci:** Asma, Pengobatan Asma, ADR, Algoritma Naranjo

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit asma merupakan penyakit heterogen dengan adanya inflamasi kronis pada saluran pernafasan di paru paru meradang dan menyempit yang menyebabkan batuk, dada sesak, sesak napas dan mengi. Gejala datang sebagai episode berulang yang dikenal sebagai serangan asma, paling sering pada malam hari atau dini hari (Dipiro, 2011). Dari Studi *Global Burden of Disease* (GBD) 2015 menyatakan sebesar 15 juta orang hadapi *disability-adjusted life years* (DALYs) tiap tahun disebabkan asma, dan mewakili 1% dari seluruh permasalahan infeksi di seluruh dunia (GINA, 2015).

Diketahui sebanyak 300 juta individu terserang penyakit asma. Prevalensi asma secara global berkisar antara 1-16% populasi. Di kalangan anak-anak, penyakit asma telah menurun pada dekade terakhir, prevalensi gejala juga menurun di Eropa Barat tetapi meningkat di wilayah dimana prevalensi sebelumnya rendah. Di Afrika, Amerik Latin, Eropa Timur dan Asia penyakit asma disebutkan terus meningkat (GINA, 2017). Menurut World Health Organization (2017) diperkirakan sebanyak 13,8 juta jiwa mengalami kecacatan. Asma mewakili 1.8% dari jumlah total beban penyakit global. Hal ini diperkirakan bahwa asma menyebabkan 346.000 kematian di seluruh dunia setiap tahun (WHO, 2017).

Di Indonesia merupakan negara dengan penderita asma terbanyak yang menduduki peringkat ke-5 sebagai penyakit paru utama yang menyebabkan

kematian di Indonesia. Prevalensi asma di Indonesia berkisar antara 5-7%. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan prevalensi asma di Indonesia 4,5%, tertinggi pada kelompok usia 25-34 tahun dan 35-44 tahun (5,7% dan 5,6%), dan tertinggi pada kelompok petani/nelayan/buruh 4,9%, tetapi tidak berbeda antara perkotaan dan perdesaan (Riskesdas, 2013).

Beberapa cara perlu dilakukan dalam menangani asma. Gejala asma memerlukan pengobatan yang bertujuan untuk meminimalkan gejala kronis yang mengganggu aktifitas normal, mencegah eksaserbasi berulang, meminimalkan perujukan ke rumah sakit, dan untuk mempertahankan fungsi normal paru. Oleh karena itu dalam penanganan terapi harus memperhatikan keamanan pengobatan, potensi *adverse drug reaction* (ADR) dan biaya pengobatan untuk mencapai tujuan. Kejadian atau kemungkinan kejadian *adverse event* yang melibatkan terapi baik bersifat aktual atau potensial dapat mengganggu hasil akhir suatu terapi, salah satunya adalah ADR atau reaksi obat yang tidak diinginkan. Salah satu usaha untuk mengurangi kejadian yang tidak diinginkan adalah dengan studi farmakovigilans, yang oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) telah dicantumkan dalam peraturan Kepala BPOM RI nomor HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011, untuk menerapkan farmakovigilans yang merupakan kegiatan tentang pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan ADR atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat. (BPOM, 2011). Penyakit ini harus dilakukan pengobatan hingga tuntas agar tidak menimbulkan komplikasi yang membahayakan dan menyebabkan kematian (Kemenkes RI, 2015).



Tujuan *Pharmacovigilance* yaitu untuk meningkatkan keamanan dan keselamatan pasien terkait dengan pengobatan yang didapat, dari kemungkinan kejadian ADR, yang bersifat individual (BPOM, 2011). Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang “Studi *Farmakovigilans* ditinjau dari ADR pada pasien Asma rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang”. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa kejadian ADR yang terjadi pada pasien Asma rawat inap di RSUD Tugurejo Semarang dan juga diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pelayanan dan terapi penggunaan obat secara aman, benar, dan efektif.

Penelitian *pharmacovigilance* yang dilakukan oleh Amelia Lorensia (2013) dari laporan Pusat Daerah di Rumah Sakit Universitas Inha, Korea Selatan, selama 4 bulan, menyatakan bahwa dari 228 pasien asma, terdapat 25 kasus ADRs yang terjadi pada 19 pasien asma. ADRs yang biasanya terjadi adalah glukokortikosteroid inhalasi yang dikombinasikan dengan *long-acting beta-2 agonist* (LABA) (63.2%), *theobromine* (10.5%), LABA oral (10.5%), *doxofylline* (5.3%), *acetylcysteine* (5.3%), dan *montelukast* (5.3%). Keparahan dari ADRs yang terjadi pada sebagian besar sampel tergolong ringan (68.5%), dan tidak ada ADRs parah yang terjadi. Frekuensi ADRs berbeda berdasarkan status kontrol pasien asma. Dalam penanganan terapi pasien asma, farmasis berperan dalam pelaksanaan proses *pharmaceutical care* untuk meningkatkan terapi obat yang kompleks dan nilai signifikan dari obat, karena *pharmaceutical care* dapat memberi dampak positif pada *outcomes* terapi asma. (Lorensia, 2013).

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dibuat perumusan masalah sebagai berikut: “Bagaimana kejadian ADR pada Pengobatan Asma di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo dengan menggunakan skala probabilitas pada algoritma naranjo”.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran kejadian ADR pada pengobatan Asma di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang dengan menggunakan skala probabilitas pada algoritma naranjo.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan usia dengan kejadian ADR pada pengobatan Asma di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang kejadian Pharmacovigilance pada pengobatan Asma di Rumah Sakit Tugurejo Semarang.

#### 1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi yang dapat dilaksanakan dalam hal pencegahan kejadian ADR pada pengobatan Asma di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Asma**

##### **2.1.1. Definisi**

Penyakit Asma berasal dari kata “Ashtma” yang diambil dari bahasa Yunani yang berarti “sukar bernapas”. Penyakit Asma merupakan proses inflamasi kronik pada saluran pernapasan yang menimbulkan banyak sel dan elemennya. Penyakit asma ditandai adanya gejala yang berulang dan bervariasi karena dapat membuat saluran pernapasan menjadi hiperresponsif sehingga memudahkan terbentuknya edema, bronkokonstriksi, serta hipersekresi kelenjar yang disertai dengan gejala klinik yang bersifat periodik berbentuk batuk, mengi, dada terasa berat, sesak napas, dimana batuk sangat kerap pada malam hari atau pun di siang hari. Gejala ini berhubungan dengan luasnya inflamasi, yang reversibel secara otomatis maupun dengan atau tanpa pengobatan (GINA, 2011).

##### **2.1.2. Epidemiologi**

Sekitar 300 juta orang di seluruh dunia saat ini menderita Asma, dengan perkiraan menunjukkan bahwa prevalensi Asma meningkat secara global sebesar 50% didokumentasikan penelitian terhadap anak-anak dan orang dewasa telah mengungkapkan tingkat prevalensi rendah (2% - 4%) di negara-negara Asia (terutama Cina dan India) dan tingkat prevalensi tinggi (15% -20%) di Inggris, Kanada, Australia, Selandia

Baru dan negara maju lainnya. Angka prevalensi asma tertinggi ditemukan di Inggris (> 15%) dan Selandia Baru (15,1%). Di Eropa Barat, tingkat prevalensi asma telah dua kali lipat selama dekade terakhir (Buku Paru-Paru Eropa 2003) dan di Jepang jumlah pasien Asma yang dirawat oleh fasilitas medis telah meningkat tiga kali lipat selama 30 tahun terakhir (Kiran dan Rana, 2012).

### 2.1.3. Klasifikasi

Tabel 2. 1. Klasifikasi asma pada orang dewasa.

Derajat Asma	Gejala	Gejala Malam	Faal Paru
<b>Intermitten</b>	<b>Bulanan</b>		<b>APE≥80%</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gejala &lt;1x/minggu</li> <li>- Tanpa gejala diluar serangan</li> <li>- Serangan singkat</li> </ul>	≤2 kali sebulan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VEP<sub>1</sub>≥80% nilai prediksi APE≥80% nilai terbaik</li> <li>- Variabaliti APE&lt;20%</li> </ul>
<b>Persisten Ringan</b>	<b>Mingguan</b>		<b>APE&gt;80%</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gejala &gt;1x/minggu tetapi &lt;1x/hari</li> <li>- Serangan dapat mengganggu aktifitas dan tidur</li> </ul>	>2 kali sebulan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VEP<sub>1</sub>≥80% nilai prediksi APE≥80% nilai terbaik</li> <li>- Variabaliti APE 20-30%</li> </ul>
<b>Persisten Sedang</b>	<b>Harian</b>		<b>APE 60-80%</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gejala setiap hari</li> <li>- Serangan mengganggu aktifitas dan tidur</li> <li>- Membutuhkan bronkodilator setiap hari</li> </ul>	>2 kali sebulan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VEP<sub>1</sub> 60-80% nilai prediksi APE 60-80% nilai terbaik</li> <li>- Variabaliti APE &gt;30%</li> </ul>
<b>Persisten Berat</b>	<b>Kontinyu</b>		<b>APE≤60%</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gejala terus menerus</li> <li>- Sering kambuh</li> <li>- Aktifitas fisik terbatas</li> </ul>	Sering	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VEP<sub>1</sub>≤60% nilai prediksi APE≤60% nilai terbaik</li> <li>- Variabaliti APE &gt;30%</li> </ul>

(Natan and Falk, 2016).

**Tabel 2. 2.** Klasifikasi derajat asma pada anak-anak

Parameter klinis kebutuhan obat dan faal paru asma	Asma episodik jarang	Asma episodik sering	Asma persisten
Frekuensi serangan	<1x/bulan	>1x/bulan	Sering
Lama serangan	<1minggu	>1minggu	Hampir sepanjang tahun, tidak ada periode bebas serangan
Intensitas serangan	Mingguan	Biasanya ringan	Biasanya berat
Diantara serangan	Tanpa gejala	Sering ada gejala	Gejala siang dan malam
Tidur dan aktifitas	Tidak terganggu	Sering terganggu	Sangat terganggu
Pemeriksaan fisik diluar serangan	Normal (tidak ditemukan kelainan)	Mungkin terganggu (ditemukan kelainan)	Tidak pernah normal
Obat pengendali (anti inflamasi)	Tidak perlu	Perlu	Perlu
Uji faal paru (diluar serangan)	PEF atau FEV <sub>1</sub> >80%	PEF atau FEV <sub>1</sub> <60-80%	PEF atau FEV<60%
Variabilitas faal paru (bila ada serangan)	Variabilitas >15%	Variabilitas >30%	Variabilitas 20- 30% Variabilitas >50%

(Natan dan Falk, 2016)

#### 2.1.4. Patogenesis Asma

Dimana suatu *trigger/alergen* seperti debu, serbuk, sari, bulu binatang masuk kesaluran udara bereaksi ke *cell dendritic* pada permukaan bronkiolus (Holgate, 2010). *Cell dendritic* kemudian akan berperan sebagai APC (*antigen presenting cell*) dan menyerahkan antigen ke T helper 2 umumnya pada orang normal Th2 tidak bereaksi dengan antigen yang tidak berbahaya tetapi pada orang dengan asma Th2 akan menghasilkan respon yang berlebihan, dimana Th2 akan

melepaskan berbagai macam sitokin pro inflamasi seperti IL-4 (akan merangsang B-cell untuk memproduksi IgE), IL-5 (akan aktivasi dan memanggil eosinophil), IL-13 (akan menstimulasi ekskresi mukus dan produksi IgE dari B-cell) (Aaron SD, 2017).

Reaksi inflamasi pada asma dapat menjadi 2 fase *early* dan *late* respon, pada fase *early* reaksi yang dominan adalah bronkokonstriksi, sekresi mukus berlebih, dan vasodilatasi yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular, setelah fase *early* seseorang akan mengalami reaksi fase *late* dimana *cell* informasi seperti eosinophil, neutrofil dan B-cell akan direkrut kemudian masing-masing cell akan melepaskan mediator inflamasi (Jennifer, 2018).

*Arachidonic acid* akan bereaksi dengan *Coenzim Cyclooxygenase* (COX) dan *lipoxygenase*, jika bereaksi dengan COX maka *arachidonic acid* akan menjadi *thromboxin*, prostaglandin dan jika bereaksi dengan *lipoxygenase* maka *arachidonic acid* akan menjadi *leukotrient* (Walker and Cate, 2012).

Seseorang cepat meninggal karena asma akibat hipoxia ketika orang dibiopsi akibat saluran napasnya maka dapat melihat perubahan yang menyebabkan asma seperti temuan *Chruschman Spirals* yang menyebabkan sumbatan mucus pada bronkiolus sehingga pada mikroskop bisa melihat suatu struktur yang spiral dan bercabang seperti bronkiolus, *Charcot Leyden Crystal* yaitu protein *galectin 10* dari *eosinophil*, *Creola Bodis* yaitu epitel columnar bersilia saluran

pernapasan yang lepas. Pada dinding bronkiolus bisa melihat *airway remodelling* yaitu *hyperthropy* dan hiperplasia otot polos bronkiolus, *epithelial injury*, peningkatan *hyperthropy* kelenjar mucus subepitel, peningkatan vascularitas saluran napas, dan deposisi dari kolagen subepitel (Price, 2017).

### 2.1.5. Penyebab Asma

Penyebab gejala asma adalah bronkokonstriksi akibat spasma otot sehingga diameter lumen dari bronkiolus akan lebih kecil akan mengurangi kecepatan aliran udara, sesak nafas pada asma akan lebih parah saat ekspirasi karena pada saat inspirasi darah akan mengalir secara aktif dibantu oleh otot diafragma akibat saat ekspirasi nafas akan keluar secara pasif sehingga bronkiolus dapat kolaps akibat tekanan dari luar bronkiolus (Walker and Cate, 2012).

Penyebab dari bronkokonstriksi adalah adanya suatu trigger, trigger dibagi menjadi beberapa macam, namun dibagi menjadi atopik dan non atopik :

- Atopic adalah tekanan trigger akan menyebabkan asma melalui jalur hipersensitivitas tipe-1. Umumnya asma atopik akan bermula pada masa kecil dan riwayat genetik keluarga
- Non atopik adalah terjadi melalui mekanisme selain jalur hipersensitivitas tipe-1. Umumnya bermula pada dewasa dan tidak ada riwayat genetik keluarga. Misalnya : Infeksi seperti (*rhinovirus, clamydia pneumonia, dan mycoplasma*) yang



ketika sembuh dari infeksi akan meningkatkan airway respon, Pekerjaan dimana terjadi pada senyawa volatil seperti (formaldehid, dan pestisida) (Janssens and Thomas, 2013).

Penyebab asma terdapat beberapa faktor yang telah diketahui meningkatkan gejala asma seperti:

- Genetik: punya anggota keluarga dengan asma meningkatkan kemungkinan memiliki asma karena beberapa gen yang berhubungan dengan asma
- Lingkungan: terutama pada hygiene hypotesis (ketika terekpose lebih awal dengan microbiome akan memiliki resiko lebih rendah terkena penyakit autoimun) (Kiran and Rana, 2012).

#### **2.1.6. Prinsip Pengobatan Asma**

Pengobatan Asma merupakan salah satu upaya yang paling efisien untuk mencegah terjadinya penyebaran lebih lanjut dari

Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip yaitu:

- Pengobatan dapat diberikan dalam bentuk paduan Obat Anti Asma yang tepat mengandung minimal empat macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi
- Diberikan dalam dosis yang tepat dalam jangka waktu yang cukup terbagi untuk mencegah kekambuhan
- Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh PMO (Pengawas Menelan Obat) sampai selesai pengobatan.

### 2.1.7. Terapi Farmakologi

Tabel 2. 3. Obat Asma

Golongan Obat	Jenis	Efek Samping
Short-acting $\beta$ 2-agonists	Salbutamol (5 tahun – dewasa; 200 $\mu$ cg saat dibutuhkan, hingga 4 kali sehari)	Sakit kepala, mual, demam, gemeteran, demam
	Terbutalin (5 tahun – dewasa; 500 $\mu$ cg bila diperlukan, hingga empat kali sehari)	Sakit kepala, mual, muntah, insomnia, gemeteran, mulut kering
Long-acting $\beta$ 2-agonists	Salmeterol (12 tahun - dewasa; 50–100 $\mu$ cg dua kali sehari)	Sakit kepala (13-17%), hipertensi (4%), edema (1-3%), migren (1- 3%), bronchitis (7%), influenza (5%), rasa lemas, urticaria, dismenorea (1-3%)
	Formoterol (6 tahun-dewasa; 12– 24 $\mu$ cg dua kali sehari)	Infeksi virus (17,2%), bronchitis (4,6%), infeksi dada (2,7%), dyspnea (2,1%), nyeri dada dan tremor (1,9%), pusing (1,6%), angina, aritmia, takikardi, insomnia,
Methyl xantin	Teofilin (12 tahun - dewasa; 175–500 mg (m / r) dua kali sehari)	Konsentrasi serum puncak <20mcg/ml (sakit kepala, insomnia, gelisah, kejang, diare, mual, muntah), konsentrasi serum puncak >30 mcg/ml (infark miokard akut, kejang (resisten terhadap antikonvulsan), aritmia)
	Aminofilin (Dewasa; 1 bulan – 18 tahun; 5 mg / kg (dosis tunggal) hingga 500 mg maksimum)	Konsentrasi serum puncak <20mcg/ml (sakit kepala, insomnia, gelisah, kejang, diare, mual, muntah), konsentrasi serum puncak >30 mcg/ml (infark miokard akut, kejang (resisten terhadap antikonvulsan), aritmia)
Anticholinergics	Ipratropium bromide (12 tahun - dewasa; 20–40 $\mu$ cg 3–4 kali sehari)	Bronchitis (10-23%), sakit kepala (5-9%), nyeri punggung (2-7%), batuk (5,9%), mual (2,8%), tacicardi, angina, aritmia
	Tiotropium bromida (18 mcg DPI, inhaler serbuk kering (onset 24jam))	Infeksi saluran pernapasan atas (41%), mulut kering (16%), sinusitis (11%), edema, mialgia, ruam, rhinitis, muntah, dehidrasi, insomnia

Golongan Obat	Jenis	Efek Samping
Cromolyn sodium dan Nedocromil	Cromolyn Sodium (20 mg inhaler via nebulation)	Batuk, hidung tersumbat, mual, bersin, Mengi
	Nedocromil Natrium (dosis umum adalah 2 inhalasi secara singkat (misalnya dalam 10 – 15 menit, tidak lebih dari 60 menit)	Sakit kepala (40%), hidung tersumbat (10-30%), rhinitis (<10%), mata memerah (<10%)
Corticosteroids	Dexametason (Dewasa; 0,75-9 mg dalam 2 dosis terbagi)	Anafilaksis, angiodema, bradikardi, edema, ruam, hiperglikemia, penglihatan kabur, insomnia
	Methylprednisolone (Dewasa 2-60 mg dalam 4 dosis terbagi)	Amenorea, derilium, edema, eritema, sakit kepala, insomnia, vertigo
	Prednison (Dewasa 5-60 mg dalam 2-4 dosis terbagi)	Osteoporosis, peptic ulcer, vertigo, insomnia, miopati
Antagonis reseptor leukotrien	Zafirlukast (Dewasa dan anak $\geq$ 12 tahun : 20 mg, dua kali sehari)	Diare, sakit kepala, mual, muntah, nyeri punggung,
	Montelukast sodium (Dewasa-15 tahun 10 mg tiap hari, pada malam hari)	Batuk, kelelahan, gastroenteritis, sakit kepala, hidung tersumbat,

(GINA, 2015) (Walker and Cate, 2012).

### 2.1.8. Ciri-Ciri dan Potensial Efek Samping Obat Asma

#### 1. *Short-acting $\beta$ 2-agonists*

Di dalam terapi obat *short-acting  $\beta$ 2-agonists* yaitu salbutamol dan terbutalin merupakan obat yang biasa digunakan sebagai terapi asma akut dan asma akibat *exercise* karena bronkodilator poten yang mempunyai onset cepat atau biasanya disebut sebagai *Short Acting  $\beta$ 2- agonist* (SABA) (Kelly and Sorknes, 2014).

Memiliki potensial efek menyebabkan tremor otot rangka (terutama tangan), takikardia, ketegangan saraf, sakit kepala. Setelah itu pemberian dosis besar secara inhalasi akan berpotensi terjadi hipokalemia serius. Iskemik miokard, termasuk hipotensi, dan collapse. Dosis tinggi dari salbutamol digunakan secara intravena untuk menunda persalinan prematur dan dikaitkan dengan mual dan muntah, dengan efek jantung dan metabolisme yang merugikan serta edema paru. Juga menyebabkan bronkitis, peningkatan nafsu makan dan kram otot (Carima, 2016). Interaksi penggunaan terbutalin/salbutamol dengan antidepresan trisiklik atau MAO *inhibitors* dapat menyebabkan potensiasi efek vascular, Pemberian yang bersamaan dengan diuretik juga dapat menyebabkan hipokalemia (Baxter, 2010).

## 2. *Long-acting $\beta$ 2-agonists*

Di dalam terapi obat *long-acting  $\beta$ 2-agonists* yaitu Salmeterol dan Formoterol adalah selektif  $\beta$ <sub>2</sub>-agonis yang sangat poten dan mempunyai durasi yang panjang (LABA) dari pada salbutamol. Biasanya digunakan dengan kortikosteroid inhalasi untuk memperpanjang efek bronkodilatasi. Obat ini mempunyai onset yang lama sehingga tidak sesuai digunakan pada serangan asma akut (GINA, 2015). Penggunaan dengan diuretik juga dapat menyebabkan peningkatan resiko hipokalemia, Interaksi dengan

MAO inhibitors dapat meningkatkan aritmia ventrikuler (Mcevoy, 2011).

### 3. *Methyl Xantin*

*Methyl Xantin* merupakan suatu bronkodilator yang poten dengan aksi antiinflamasi yang ringan, obat dengan rentang terapi sempit yang memiliki risiko tinggi terhadap kejadian *adverse drug reaction* (ADR) atau reaksi obat yang tidak dikehendaki pada dosis normal, sehingga memerlukan pemantauan khusus agar dapat mengoptimalkan keamanan dan efektivitas (Lorensia, 2012).

Di dalam terapi obat *methyl xantin* yaitu teofilin dan aminofilin, efek dengan konsentrasi tinggi dapat menyebabkan beberapa *adverse effect*, seperti stimulasi sistem saraf pusat, aritmia jantung, hipersekresi gastrik, dan diuresis. Interaksi Obat potensial aminofilin/teofilin dapat menyebabkan efek hipotensi atau hipertensi dengan meningkatkan tingkat katekolamin yang beredar dengan menstimulasi reseptor  $\beta$ -2 adrenergik vaskular dengan penurunan resistensi pembuluh darah perifer (Pollart, 2011).

### 4. Antikolinergik

Antikolinergik termasuk dalam golongan ipratropium bromida dan tiotropium bromida yang mempunyai efek meningkatkan bronkodilatasi agonis beta-2 kerja singkat pada serangan asma. Oleh karena itu disarankan menggunakan

kombinasi inhalasi antikolinergik dan agonis beta-2 kerja singkat sebagai bronkodilator pada terapi awal serangan asma berat atau pada serangan asma yang kurang respons dengan agonis beta-2, sehingga dicapai efek bronkodilatasi maksimal. Tidak bermanfaat diberikan jangka panjang, dianjurkan sebagai alternatif pelega pada penderita yang menunjukkan efek samping dengan agonis beta-2 kerja singkat inhalasi seperti takikardi, aritmia dan tremor. Efek samping berupa rasa kering di mulut dan rasa pahit (Natan and Falk, 2016).

5. *Cromolyn Sodium*

*Cromolyn sodium* digunakan sebagai pengontrol pada asma persisten ringan. Studi klinis menunjukkan pemberian sodium kromoglikat dapat memperbaiki faal paru dan gejala, menurunkan hipersensitif jalan napas tetapi tidak seefektif glukokortikosteroid inhalasi. Dibutuhkan waktu 4-6 minggu pengobatan untuk menetapkan apakah obat ini bermanfaat atau tidak. Efek samping umumnya minimal seperti batuk (Walker and Cate, 2012).

6. *Corticosteroid*

Kortikosteroid merupakan bagian integral dari manajemen eksaserbasi asma akut dan kronis karena sebagian besar pasien asma memiliki fenotip inflamasi dengan menurunkan regulasi eosinofil dan aktivasi sel mast. Pada pasien dengan asma persisten sedang-berat, penambahan LABA ke ICS menunjukkan bahwa

kombinasi formoterol dan budesonit menghasilkan peningkatan PEF, mengurangi skor gejala, gejala nokturnal (O'Byrne, 2018).

Kortikosteroid sistemik sangat penting dalam pengobatan asma yang tidak terkontrol dan eksaserbasi asma akut. Penggunaan kortikosteroid sistemik jangka pendek bisa menjadi efektif dalam mengurangi peradangan sistemik dan penyempitan bronkial. Namun, penggunaan jangka panjang kortikosteroid sistemik tidak dianjurkan karena banyak efek samping jangka panjang yang terjadi, termasuk penambahan berat badan, gastritis, osteoporosis, dan hipertensi (Jennifer, 2018).

#### 7. Antagonist Reseptor Leukotrien

Leukotrien adalah mediator lipid yang terlibat dalam bronkokonstriksi dan inflamasi jalan nafas. Obat pengubah leukotrien, termasuk zafirlukast, montelukast, dan zileuton, obat-obat ini menurunkan regulasi inflamasi jalan napas yang telah terbukti meningkatkan gejala asma dan berfungsi sebagai terapi tambahan untuk ICS. Pedoman saat ini merekomendasikan penggunaan antagonis reseptor leukotrien hanya sebagai pengobatan alternatif untuk ICS pada asma persisten dan sebagai terapi tambahan yang menerima LABA atau ICS kombinasi (Barnet, 2011).

### 2.1.9. *Treatment Asma*

*Treatment* asma terdiri dari 2 hal seperti obat controler yaitu asma yang stabil, kerja obat lebih lama dengan dosis lebih rendah. Obat reliever yaitu untuk serangan asma, peningkatan gejala asma dalam waktu singkat, kerja obat lebih cepat dengan dosis lebih tinggi. Untuk controler dari asma terdapat 5 step pengobatan yaitu:

**Tabel 2. 4.** Step pengobatan controler dari asma

Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Obat reliever	Obat reliever	Obat reliever	Obat reliever	Obat reliever
	ICS	Low dose ICS atau LABA	Mid or High dose ICS or LABA	Add on Anti IgE Anti IL-5

**Tabel 2. 5.** Terapi farmakologis asma dewasa.

Kategori	Perawatan	Langkah Perawatan
SABA	Gejala bronkodilator inhalasi relievera	1 sampai 5
ICS	Terapi pencegah anti-inflamasib	2 hingga 5
Sodium cromoglicate or nedocromil sodium	Stabilisator sel mast inhalasi	2 sampai 5
LABA	Pengontrol gejala bronkodilator inhalasi	3 sampai 5
ICS/fast-onset LABA maintenance and reliever therapy	Terapi ICS / LABA pencegahan reguler dengan dosis tambahan untuk menghilangkan gejala	3
Leukotriene receptor antagonist	Relaksan otot polos oral dan anti-inflamasi	3 hingga 5
Theopylin	oral anti-inflamasi	3 sampai 5
Tiotropium (melalui inhaler kabut lembut)	bronkodilator antagonis muskarinik kerja lama	4 sampai 5
Omalizumab	Anti-IgE monoclonal antibody	4 sampai 5
Pemeliharaan kortikosteroid oral	. Perawatan antiinflamasi sistemik	5

(Patel and Dominic, 2015).



1. *Short-acting  $\beta$ 2-agonists* SABA (salbutamol, terbutalin)

Umumnya direkomendasikan untuk orang dengan asma 'intermiten' yang sangat ringan. Pemicu umum untuk gejala adalah olahraga, alergen atau infeksi. Orang-orang ditawarkan perawatan simptomatik di bentuk SABA yang dihirup, seperti salbutamol atau terbutaline. Obat-obatan ini memiliki onset yang cepat tetapi durasinya pendek dan bertindak sebagai bronkodilator (Patel and Dominic, 2015).

Mekanisme Kerja terjadi stimulasi reseptor  $\alpha$  adrenergik yang mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi, dekongestan nasal dan peningkatan tekanan darah, Stimulasi reseptor  $\beta$ 1 adrenergik sehingga terjadi peningkatan kontraktilitas dan irama jantung, Stimulasi reseptor  $\beta$ 2 yang menyebabkan bronkodilatasi, peningkatan klirens mukosiliari, stabilisasi sel mast dan menstimulasi otot skelet (Dipiro, 2015).

2. *Corticosteroids inhalasi* (dexamethason, metylprednisolone, prednisone)

Kortikosteroid dengan asma ringan, penggunaan awal kombinasi ICS/Terapi LABA tidak menawarkan kelebihan dibandingkan dengan ICS sendiri. Efek samping yang umum termasuk disfonia dan kandidiasis orofaringeal, dan penggunaan spacer bersama dengan saran tentang berkumur setelahnya dosis dapat membantu mengurangi efek ini. bahwa ICS tetap menjadi

pilihan yang lebih disukai untuk digunakan sebagai terapi pemeliharaan tunggal (Albertson, 2015).

Mekanisme kerja dexamethason mengurangi peradangan dengan menangani migrasi leukosit polimorfonuklear (PMN) dan meningkatkan sintesis surfaktan dan konsentrasi serum vitamin A, menghambat prostaglandin dan sitokin proinflamasi menekan proliferasi limfosit melalui sitolisis langsung, methylprednisolon dan prednisolon mengontrol atau mencegah peradangan dengan mengendalikan laju sintesis protein dan fibroblas membalikkan permeabilitas kapiler dan menstabilkan lisosom pada tingkat sel (Walker dan Cate, 2012). Efek samping kortikosteroid inhalasi : Kandidiasis, kandidiasis oral atau faring Penindasan adrenal dapat terjadi dengan dosis tinggi, misalnya, beklometason dipropionate di atas 1500 µcg setiap hari (Dipiro, 2015).

3. *Long-acting*  $\beta$ 2-agonists LABA (salmeterol, formoterol)

Perawatan Pedoman internasional merekomendasikan penambahan LABA untuk ICS dosis tinggi sebagai pilihan langkah 3 perawatan. Sebuah studi asma besar menunjukkan kombinasi ICS dosis tinggi (800 mg budesonide / hari) dan LABA (formoterol) secara signifikan mengurangi eksaserbasi parah dibandingkan dengan ICS dosis rendah saja. Individu yang dianggap berisiko lebih tinggi untuk kontrol dan asma yang buruk

eksaserbasi dapat mengambil manfaat dari penggunaan dosis yang lebih tinggi (Beasley, 2014).

Dalam praktek klinis, penggunaan kombinasi ICS / Inhaler LABA cenderung mendorong kepatuhan ICS dan hindari risiko monoterapi LABA, tetapi dengan dosis tambahan inhaler yang sama juga digunakan untuk mengurangi efek ganda ketidakpatuhan terhadap ICS dan memungkinkan dosis yang lebih tinggi ICS yang akan diberikan pada saat gejala memburuk. Alternatif untuk penambahan LABA adalah penambahan dari antagonis reseptor leukotrien untuk perawatan ICS. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa add-on antagonis reseptor leukotrien dapat meningkatkan kepatuhan untuk perawatan dibandingkan dengan penambahan LABA (Patel and Dominic, 2015).

4. *Leukotriene modifiers* (montelukast sodium, zafirlukast)

Contoh dari *leukotrien modifier* yang awal merupakan Zafirlukas. Zafirlukast mempunyai mekanisme kerja yaitu sebagai antagonis reseptor leukotrien D4 dan E4 yang kompetitif serta selektif, komponen anafilaksis respon lelet SRS-A (*slow reacting substances of anaphylaxis*), pergantian aktivasi selular dan konstriksi otot polos yang berhubungan dengan proses inflamasi, yang memunculkan ciri dan gejala asma (Dipiro, 2015).

Contoh obat berikutnya adalah montelukas. Montelukas mempunyai mekanisme kerja selaku antagonis reseptor leukotrien

aktif serta selektif pada pemakaian orang yang bisa membatasi reseptor leukotrien sisteinil (CysLT1). Leukotrien ialah produk metabolisme dari asam arakhidonat serta dilepaskan dari eosinofil dan sel mast. Produksi leukotrien serta okupasi reseptor berhubungan dengan edema saluran pernapasan (Walker and Cate Whittlesea, 2012).

5. *Anticholinergics* (ipratropium bromide, tiotropium bromida)

Salah satu contoh obat dari golongan ini merupakan ipratropium bromide. Mekanisme kerja ipratropium ialah selaku antikolinergik (parasimpatolitik) yang hendak menghalangi refleksi vagal dengan mengantagonis kerja asetilkolin. Ipratropium bromida (semprot hidung) memiliki antisekresi serta pemakaian lokal bisa membatasi sekresi kelenjar serosa dan seromukus mukosa hidung (Rajanandh, 2015).

Tiotropium Bromida mempunyai mekanisme kerja obat muskarinik kerja diperlama yang biasanya digunakan sebagai antikolinergik pada saluran pernapasan, tiotropium menunjukkan efek farmakologi dengan cara menghambat reseptor M3 pada otot polos sehingga terjadi bronkodilasi. Bronkodilasi yang timbul setelah inhalasi tiotropium bersifat sangat spesifik pada lokasi tertentu (Natan and Falk, 2016).

6. *Cromolyn sodium*

Kromolin tidak memiliki kegiatan intrinsik antikolinergik, bronkodilator, vasokonstriktor, ataupun kegiatan glukokortikoid. Golongan mempengaruhi pelepasan histamin, mediator, dan SRS-A (*Slow Reacting Substance Anaphylaxis*) leukotrien dari sel mast. Sodium bekerja lokal pada tempat obat diberikan (Walker and Cate Whittlesea, 2012).

7. Nedocromil

Nedokromil mempunyai mekanisme kerja ialah bisa membatasi aktivasi *in vitro* serta bisa melepaskan mediator dari bermacam jenis sel mast, eosinofil, neutrofil, makrofag, dan platelet. Nedokromil pula bisa membatasi pertumbuhan respon brinkokonstriksi di awal dini dan lanjut terhadap antigen terinhalasi (Jennifer, 2018).

8. *Methylxanthines* (aminofilin, teofilin)

Golongan *methylxanthines* ini mempunyai mekanisme kerja merelaksasi secara langsung otot polos bronki serta pembuluh darah pulmonal, menginduksi diuresis, merendahkan tekanan sfinkter esofageal dasar, tingkatkan sekresi asam lambung, merangsang SSP dan membatasi kontraksi uterus. Teofilin yakni stimulan pusat pernafasan, Aminofilin memiliki dampak kuat pada kontraktilitas diafragma pada orang sehat serta sanggup merendahkan kelelahan dan membetulkan kontraktilitas pada

penderita dengan penyakit obstruksi saluran pernapasan kronik (Baxter, 2010).

9. Imunomodulator (Omalizumab (anti-IgE))

Mekanisme kerja dari golongan ini sebagai antibodi monoklonal rekombinan dengan mengikat IgE dan menghambat pengikatan pada reseptor IgE pada permukaan sel mast dan basofil. Subkutan setiap 2 - 4 minggu berdasarkan level dan berat IgE untuk mengurangi semua eksaserbasi sampai 25% dan eksaserbasi parah yang mencapai 50%. kadar IgE serum total  $\geq 30$  IU / mL (Patel and Dominic, 2015).

**a. Obat-obat Penunjang**

1) Ketotifen Fumarat

Ketotifen fumarat ialah antihistamin yang dapat menghalangi secara relatif dan nonkompetitif pada reseptor H<sub>1</sub> serta pula bisa menenangkan sel mast dan dapat menghalangi pelepasan mediator dari sel-sel yang berkaitan dengan respon hipersensitivitas. Dosis yang sering digunakan adalah 2 x 1 miligram/hari dengan makanan dan dosis bisa ditingkatkan jadi 2 x 2 mg/ hari, namun bila ada efek samping mengantuk, hingga dosis yang digunakan 0,5-1 miligram pada malam hari. (Dipiro, 2011).

## 2) N-Asetilsistein

N- Asetilsistein mempunyai mekanisme kerja sebagai mukolitik yang bekerja langsung membongkar jaringan disulfida dari ikatan molekular mukoprotein dengan merendahkan viskositas mukus. Kegiatan mukolitik pada asetilsistein hendak bertambah bersamaan dengan kenaikan pH. Asetilsistein mempunyai gejala sebagai terapi tambahan buat sekresi mukus yang tidak normal, kental pada penyakit bronkopulmonari kronik (emfisema kronik, amilodosis paru-paru, bronkhitis asma kronik, tuberkulosis, emfisema pada bronkhitis serta penyakit bronkopulmonari akut (bronkhitis, pneumonia, trakeobronkhitis). Dosis yang sering digunakan untuk dewasa yaitu 200 mg 2 sampai 3 kali sehari, untuk anak 2-7 tahun dosis 2 x 200 mg/hari serta untuk anak dibawah 1 tahun adalah 2 x 100 mg/hari (Dipiro, 2011).

### **2.1.10. Pengobatan Asma pada Keadaan Khusus**

#### 1. Kehamilan

Selama kehamilan, penyakit asma bisa berganti hingga dari itu penderita membutuhkan pengaturan tipe dan dosis obat asma yang dipakai. Penelitian retrospektif memperlihatkan kalau sepanjang kehamilan 33 % pengidap hadapi perburukan penyakit, 33 % lagi menampilkan perbaikan dan sisanya tidak hadapi

pergantian. Walaupun sepanjang kehamilan pemberian obat-obat wajib hati-hati, namun asma yang tidak terkontrol dapat memunculkan permasalahan pada bayi berbentuk perkembangan janin terhambat serta lahir prematur, kenaikan insidensi pembedahan caesar, berat badan lahir rendah dan perdarahan postpartum (GINA, 2018).

Prognosis balita yang lahir dari ibu mengidap asma namun terkontrol sebanding dengan prognosis bayi yang lahir dari ibu yang tidak mengidap asma. Oleh karena itu mengendalikan asma sepanjang kehamilan sangat berarti buat menjauhi kondisi yang tidak diidamkan baik pada ibu ataupun janinnya. Biasanya seluruh obat asma bisa dipakai dikala kehamilan kecuali komponen  $\alpha$  adrenergik, bromfeniramin serta epinefrin. Kortikosteroid inhalasi sangat berguna buat mengendalikan asma dan mencegah serangan akut paling utama dikala kehamilan. Apabila terjadi serangan harus segera ditanggulangi secara agresif ialah pemberian inhalasi agonis beta-2, oksigen dan kortikosteroid sistemik (GINA, 2015).

## 2. Pembedahan

Banyak sekali tipe pembedahan antara lain bedah toraks dan abdomen bagian atas yang memiliki efek besar. Pada penderita yang mendapat kortikosteroid sistemik dalam 6 bulan terakhir, sebaiknya diberikan kortikosteroid sistemik selama operasi yaitu



hidrokortison IV 100 miligram ataupun ekivalennya setiap 8 jam dan segera diturunkan dalam 24 jam operasi.

Harus diperhatikan pemberian kortikosteroid jangka lama dapat menghambat penyembuhan luka. Untuk penderita asma stabil yang akan di bedah disarankan pemberian aminofillin infus 4 jam sebelum operasi dan kortikostrod injeksi 2 jam sebelum pembedahan untuk mencegah terjadinya bronkospasme (GINA, 2015).

#### **2.1.11. Komplikasi Asma**

Pada pasien asma dapat terjadi beberapa komplikasi baik sebelum pengobatan maupun sesudah pengobatan. Beberapa komplikasi yang sering timbul adalah pneumonia, pneumotoraks, Bronchitis, kegagalan pernafasan atau status asmatikus, emfisema, efusi pleura (NAEPP, 2016).

#### **2.1.12. Terapi Non Farmacologi Asma**

##### **1. Edukasi pasien**

Edukasi pasien dan keluarga, untuk menjadi mitra dokter dalam penatalaksanaan asma. Edukasi kepada pasien /keluarga bertujuan untuk :

- a. meningkatkan pemahaman (mengenai penyakit asma secara umum dan pola penyakit asma sendiri)

- b. meningkatkan kepatuhan (*compliance*) dan penanganan mandiri, membantu pasien agar dapat melakukan penatalaksanaan dan mengontrol asma. (GINA, 2015).

## 2. Pengukuran peak flow meter

Perlu dilakukan pada pasien dengan asma sedang sampai berat. Pengukuran Arus Puncak Ekspirasi (APE) dengan Peak Flow Meter ini dianjurkan pada :

- a. Penanganan serangan akut di gawat darurat, klinik, praktek dokter dan oleh pasien di rumah.
- b. Pemantauan sehari-hari di rumah, idealnya dilakukan pada asma persisten usia di atas >5 tahun, terutama bagi pasien setelah perawatan di rumah sakit, pasien yang sulit/tidak mengenal perburukan untuk mendapat serangan yang mengancam jiwa (NAEPP, 2016).

### 2.2. Pengertian *Pharmacovigilance*

*Pharmacovigilance* dapat didefinisikan sebagai ilmu deteksi, penilaian, pemahaman, dan pencegahan terjadinya efek samping atau yang berkaitan dengan penggunaan obat. Banyak bukti terus meningkat mengenai reaksi obat yang merugikan seperti dapat menyebabkan penyakit, kecacatan dan bahkan kematian. (Elhassan, 2015). Tujuan *Pharmacovigilance* adalah untuk meningkatkan suatu keamanan dan keselamatan pasien terkait dengan pengobatan yang didapatnya, dari kemungkinan kejadian ROTD, yang sifatnya individual (Khan, 2019).

### 2.3. Pengertian *Adverse Drug Reaction* (ADR)

Reaksi Obat Yang Tidak Dikehendaki (ROTD) yang biasa dikenal sebagai *adverse drug reaction* (ADR) sebagai kejadian cedera pada pasien selama proses terapi akibat penggunaan obat. *Adverse Drug Reaction* (ADR) yaitu efek samping obat yang tidak diinginkan. Selain dari bahaya intrinsik terkait dengan produk. Pasien menunjukkan reaksi tertentu dan tak terduga untuk obat-obatan tertentu. Pemilihan dan penggunaan yang terbaik dan paling aman obat untuk pasien dari banyak pilihan yang tersedia, sehingga dibutuhkan keterampilan yang baik bagi tenaga teknis kefarmasian dan apoteker (Elhassan, 2015).

ADR merupakan efek berbahaya yang tidak diinginkan dan terjadi secara tidak sengaja dari suatu obat yang timbul pada pemberian obat dengan dosis normal pada manusia untuk tujuan pencegahan, diagnosis atau terapi, serta modifikasi fungsi fisiologis (Lovia, Santilla, dkk. 2019)

Menurut WHO (2012) pelaporan *ROTD* diperlukan untuk pengumpulan informasi selama fase pra pemasaran dan pengembangan obat belum dilengkapi sehingga kejadian yang tidak dikehendaki terjadi pada pasien. Pernyataan tersebut mengingat beberapa hal berikut:

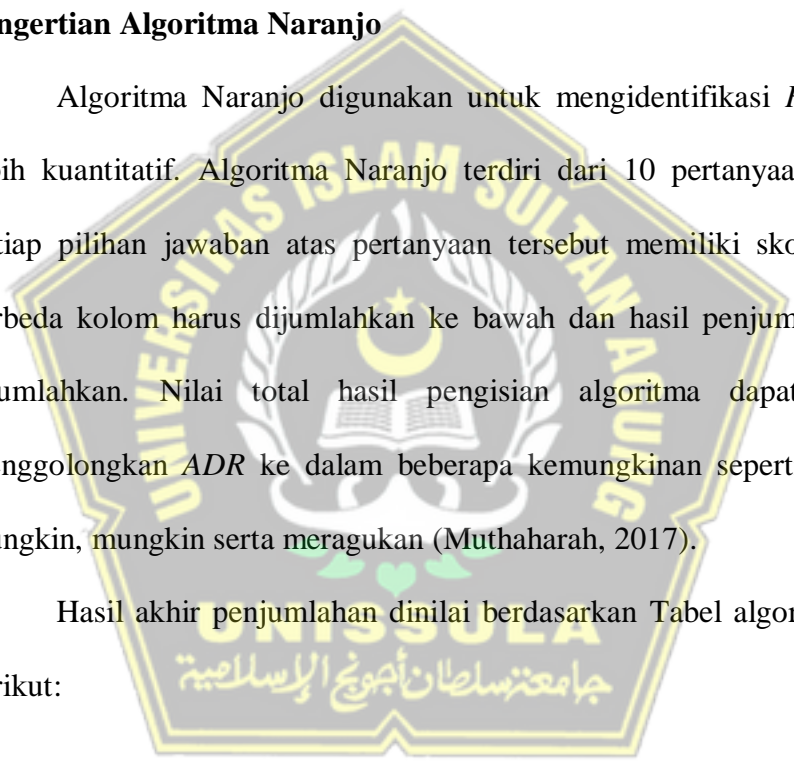
- a. Pengujian yang dilakukan pada hewan belum memadai untuk menguji keselamatan dan keamanan obat pada manusia.
- b. Pasien dalam uji klinis bisa dipilih dengan jumlah terbatas.
- c. Perizinan pemaparan obat dilakukan oleh 5000 pasien sehingga hanya reaksi umum yang bisa ditemukan.

- d. Membutuhkan minimal 30.000 orang untuk perlakuan dengan obat untuk memastikan bahwa tidak ada kesalahan dalam menentukan *ROTD* dengan insidensi 1:10.000.
- e. Informasi dan toksisitas kronis yang terjadi pada sebagian kecil kelompok seperti anak-anak, wanita hamil dan orang tua serta interaksi obat yang tidak lengkap dan tersedia.

#### 2.4. Pengertian Algoritma Naranjo

Algoritma Naranjo digunakan untuk mengidentifikasi *ROTD* secara lebih kuantitatif. Algoritma Naranjo terdiri dari 10 pertanyaan sederhana. Setiap pilihan jawaban atas pertanyaan tersebut memiliki skor nilai yang berbeda kolom harus dijumlahkan ke bawah dan hasil penjumlahan kolom dijumlahkan. Nilai total hasil pengisian algoritma dapat membantu menggolongkan *ADR* ke dalam beberapa kemungkinan seperti pasti, lebih mungkin, mungkin serta meragukan (Muthaharah, 2017).

Hasil akhir penjumlahan dinilai berdasarkan Tabel algoritma sebagai berikut:



**Tabel 2. 6.** Algoritma naranjo

No	Pertanyaan	Skala		
		Ya	Tidak	Tidak tahu
1	Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa	1	0	0
2	Apakah efek samping terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai	2	-1	0
3	Apakah efek samping membaik setelah obat dihentikan atau diberikan antagonis khusus	2	0	0
4	Apakah efek samping terjadi berulang setelah obat diberikan kembali	2	-1	0
5	Apakah ada alternatif penyebab yang terjadi menjelaskan kemungkinan efek samping obat ini	-1	2	0
6	Apakah efek samping muncul kembali ketika plasebo diberikan	-1	1	0
7	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah/cairan tubuh lain dengan konsentrasi toksin	1	0	0
8	Apakah efek samping bertambah parah ketika obat ditingkatkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya	1	0	0
9	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau yang mirip sebelumnya	1	0	0
10	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti obyektif	1	0	0

Isilah pada poin 1-10 sesuai kondisi ESO. Jumlahkan skor menjadi skor total di akhir kolom, Nilai skor total akan menyatakan kemungkinan ESO

- Skor Naranjo 0 : doubtful (meragukan)
- Skor Naranjo 1-4 : possible (mungkin terjadi efek samping)
- Skor Naranjo 5-8 : probable (mungkin sekali terjadi efek samping)
- Skor Naranjo  $\geq 9$  : definite (pasti terjadi efek samping) (BPOM, 2012).

## 2.5. Rumah Sakit Tugurejo Semarang

Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang pada masa awal berdirinya, merupakan rumah sakit khusus untuk pasien kusta. Seiring dengan perkembangan kebutuhan masyarakat, maka pada tahun 1999 secara bertahap berkembang menjadi rumah sakit yang membuka pelayanan untuk pasien umum, hingga kemudian pada tanggal 26 Desember 2000 Pemerintah

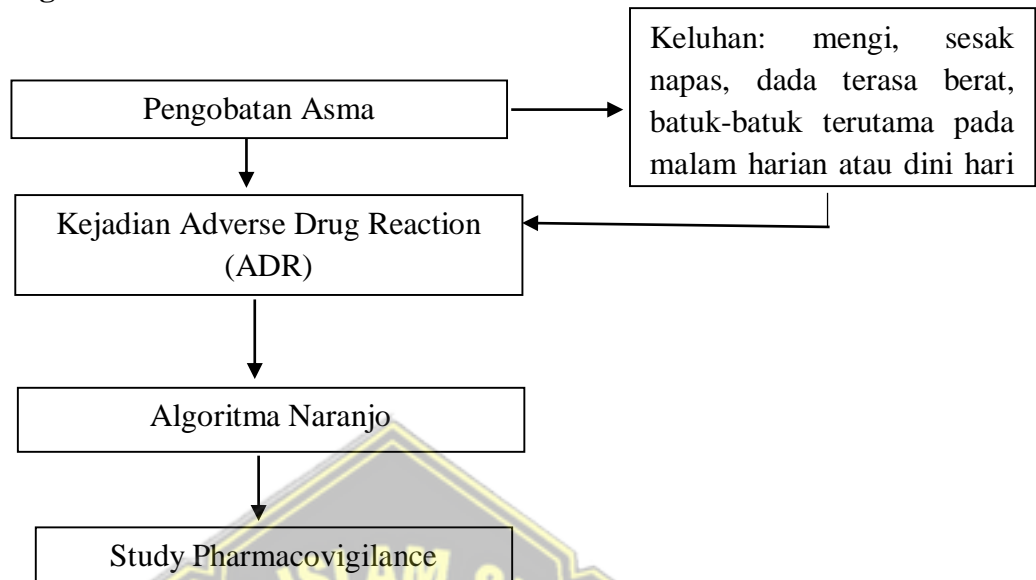
meresmikan rumah sakit kusta ini menjadi rumah sakit umum kelas C melalui Keputusan Menteri Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial No 1810/Menkes-Kesos/SK/XII2000 tentang perubahan status rumah sakit khusus menjadi rumah sakit umum.

RSUD Tugurejo mengalami perkembangan yang demikian pesat hingga dalam waktu tiga tahun yaitu pada tanggal 19 November 2003 Pemerintah meningkatkan status menjadi rumah sakit kelas B melalui Keputusan Menteri Kesehatan RI No 1600/Menkes/SK/XI/2003 tentang peningkatan kelas B non pendidikan Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang milik Pemerintah Provinsi Jawa Tengah.

Lokasi RSUD Tugurejo sangat strategis, berada di bagian Barat Kota Semarang berjarak 15 km dari pusat Kota Semarang tepatnya di Jalan Raya Tugurejo, yang merupakan Jalur utama Pantura. Rumah Sakit Tugurejo dikelilingi oleh perumahan penduduk yang padat serta lingkungan industri yang potensial, seperti kawasan Industri Candi dan Kawasan Industri Gunamekar.

Alasan melakukan penelitian pada RSUD Tugurejo Semarang karena dalam pengobatan Asma terdapat variasi pilihan terapi Asma yang penggunaan obat tersebut meningkatkan kemungkinan terjadinya *Adverse Drug Reactions* (ADRs) yang dapat membahayakan kesehatan dan kehidupan pasien Asma yang dirawat di RSUD Tugurejo Semarang dan belum ada penelitian sebelumnya untuk mengetahui *pharmacovigilance* pada pasien Asma.

## 2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Bagan Kerangka Teori

## 2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Bagan Kerangka Konsep

## 2.8. Hipotesis

Terdapat hubungan antara usia dengan kejadian ADR pada kombinasi obat Asma yang beresiko menyebabkan interaksi obat pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini bersifat non eksperimental dengan rancangan analitik, observasi data diambil secara prospektif dengan pengambilan data diambil secara *consecutive sampling (non-random sampling)* pada bulan Agustus 2019 - September 2019.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel Bebas**

Jenis pengobatan yang didapatkan pada pasien Asma selama bulan Agustus 2019 - September 2019 di RSUD Tugurejo Semarang.

##### **3.2.2. Variabel Terikat**

Kejadian *Adverse Drug Reaction (ADR)*. ADR yang ditimbulkan oleh Obat Asma.

##### **3.2.3. Definisi Operasional**

- a. Pasien Asma rawat inap di RSUD Tugurejo Semarang. Pengambilan data dilakukan dengan melihat rekam medis dan melakukan wawancara pada pasien Asma periode Agustus 2019 - September 2019
- b. *Adverse Drug Reaction (ADR)* yang ditimbulkan oleh Asma diidentifikasi melalui data ROTD dengan Algoritma Naranjo di RSUD Tugurejo Semarang.



- Algoritma Naranjo digunakan untuk mengidentifikasi ADR atau ROTD secara lebih kuantitatif. Dalam algoritma Naranjo terdapat 10 pertanyaan sederhana nilai total dari hasil pengisian algoritma tersebut akan membantu menggolongkan ADR ke dalam beberapa Skor Naranjo yaitu Skor Naranjo 0: *doubtful* (meragukan), Skor Naranjo 1-4 : *possible* (mungkin terjadi efek samping), Skor Naranjo 5-8 : *probable* (mungkin sekali terjadi efek samping), dan yang terakhir Skor Naranjo  $\geq 9$  : *definite* (pasti terjadi efek samping) (BPOM, 2012).

### 3.3. Populasi dan Sampel

#### 3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis Asma yang sedang menjalani terapi rawat inap di Rumah Sakit Tugurejo pada periode Agustus 2019 - September 2019.

#### 3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan adalah pasien penderita Asma yang melakukan pengobatan yang memenuhi kriteria inklusi serta menjalani rawat inap di RSUD Tugurejo Semarang pada periode bulan Agustus 2019 - September 2019.

##### A. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Beberapa kriteria Inklusi, yaitu:

1. Bersedia menjadi subyek penelitian dengan mengisi *informed consent*
2. Pasien laki-laki dan perempuan yang terdiagnosa Asma

3. Pasien dewasa dari usia (18 - 70) tahun
4. Mempunyai data rekam medik diantaranya : data lengkap pasien (identitas pasien, nomor rekam medik, usia, jenis kelamin, jenis pekerjaan, diagnosis)
5. Pasien mendapatkan kombinasi pengobatan anti Asma

Sedangkan Kriteria Eksklusi:

1. Pasien tidak bersedia menjadi subyek penelitian
  2. Pasien dengan penyakit kronis selain Asma seperti penyakit jantung, diabetes mellitus, hipertensi, pneumonia dan lain-lain karena dapat mempengaruhi respon terapi
  3. Data rekam medis tidak lengkap
  4. Pasien meninggal
- B. Cara perhitungan sampel menggunakan rumus slovin

Rumus *Slovin* digunakan untuk menentukan jumlah minimal sampel yang dibutuhkan dari sejumlah populasi yang telah diketahui:

$$n = \frac{N}{1 + N.(e^2)}$$

Keterangan:

N= jumlah semua anggota populasi

e= tingkat kepercayaan/ketepatan yang digunakan

n= jumlah sampel (Yusuf, 2014). (0,05)

$$\begin{aligned} n &= \frac{50}{1 + 50.(0,05^2)} \\ &= 44,44 \rightarrow 45 \text{ orang sampel yang digunakan} \end{aligned}$$

Berdasarkan rumus diatas, jumlah sampel yang digunakan sebanyak 45 responden.

### 3.4. Intstrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah berupa lembar kerja yang berisi:

1. Rekam medis pasien Asma
2. Usia, jenis pekerjaan, jenis kelamin
3. Obat-obat yang didapatkan
4. Data laboratorium
5. Data kejadian ROTD
6. Wawancara berdasarkan pertanyaan Algoritma Naranjo

Data kejadian ROTD atau ADR dinilai berdasarkan pustaka dari *Drug Information Handbook* (DIH) 2014 dan *British National Formulary* (BNF) edisi 66 (BNF, 2014), kemudian analisis probabilitas kejadian ADR dinilai dengan Naranjo scale.

### 3.5. Metode Pengumpulan Data

1. Pengumpulan data dilakukan secara prospektif, yaitu diambil dari penelusuran dokumen rekam medis pasien, data ROTD dan melakukan wawancara selama 2 minggu tiap pasien asma rawat inap di RSUD Tugurejo Semarang mulai bulan September 2019 sampai dengan selesai.

2. Data penelitian meliputi distribusi frekuensi:
  - a. Karakteristik responden penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, jenis pekerjaan dll
  - b. Distribusi golongan dan jenis obat Asma yang didapat pasien rawat inap di RSUD Tugurejo Semarang
  - c. Distribusi Asma yang didapat pasien rawat inap di RSUD Tugurejo Semarang dan efek samping yang dikeluhkan berdasarkan naranjo *scale*
  - d. Hubungan Usia dengan Kejadian ADR

### **3.6. Cara Penelitian**

#### **3.6.1. Perencanaan**

Dimulai dengan mengidentifikasi permasalahan penelitian, selanjutnya menentukan populasi dan sampel penelitian serta membuat rancangan penelitian.

#### **3.6.2. Pelaksanaan**

1. Mengajukan izin ke RSUD Tugurejo Semarang
2. Pengambilan sampel dengan cara melihat data rekam medik, data ROTD
3. Peneliti melakukan identifikasi subyek yang berpotensi masuk dalam penelitian
4. Menyerahkan lembar *Informed Consent* sebagai persetujuan wawancara kepada responden/wakil responden
5. Melakukan wawancara pasien asma di RSUD Tugurejo Semarang

6. Setelah keseluruhan proses pengambilan data selesai maka menyajikan data, editing dan pengelompokan data kemudian di analisis dengan Algoritma Naranjo. Algoritma atau skala Naranjo terdiri dari 10 pertanyaan, cara menganalisis dengan menggunakan Algoritma Naranjo yaitu:

- a. Pertanyaan nomor 1 dijawab berdasarkan data ROTD literatur *Drug Information Handbook (DIH) 2014* dan *British National Formulary (BNF) edisi 66 (BNF, 2014)*
- b. Pertanyaan nomor 2-4 ditanyakan langsung ke pasien.
- c. Pertanyaan nomor 5 dijawab dengan melihat ADR obat lain dan keluhan karena penyakit.
- d. Pertanyaan nomor 6-8 dijawab berdasarkan data uji klinis pasien.
- e. Pertanyaan nomor 9 ditanyakan langsung ke pasien.
- f. Pertanyaan nomor 10 didukung oleh data laboratorium.

Setiap pilihan jawaban atas pertanyaan tersebut memiliki skor nilai yang berbeda. Jika skor total  $\geq 9$ , maka kejadian ADR dikatakan pasti terjadi (*definite*), skor total 5-8 menyatakan lebih mungkin terjadi ADR (*probable*), skor total 1-4 mungkin merupakan ADR (*possible*), kecil atau sama dengan nol (*doubtful*) maka meragukan kejadian ADR.

### 3.7. Tempat Dan Waktu Penelitian

#### 3.7.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini di lakukan di Rumah Sakit Tugurejo Semarang.

#### 3.7.2. Waktu Penelitian

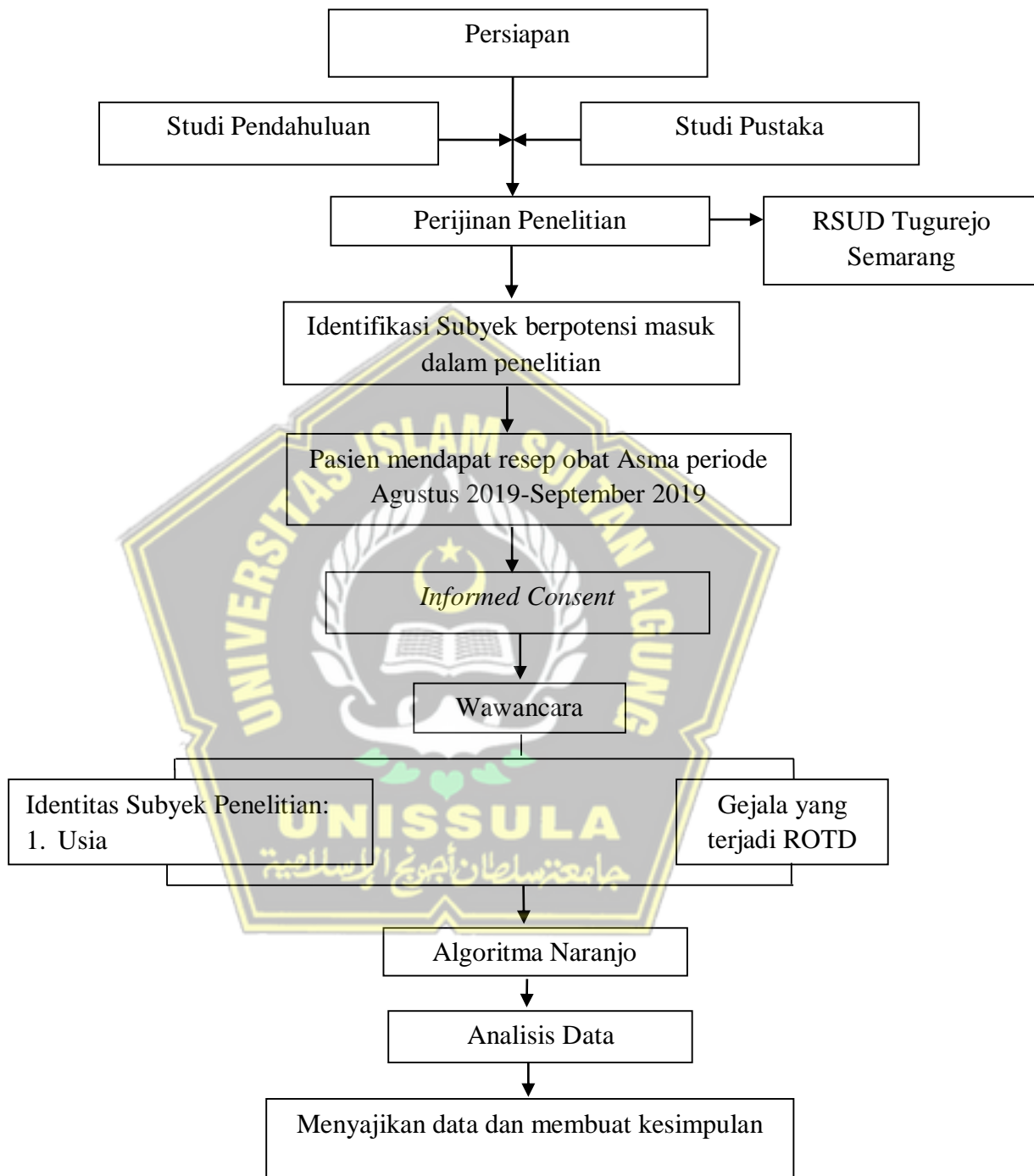
Penelitian ini di lakukan pada bulan Agustus 2019

**Tabel 3. 1.** Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Bulan 2019					
		Apr	Mei	Jun	Jul	Agt	Sep
1	Tahap Persiapan Penelitian						
	a. Penyusunan dan Pengajuan judul	v	v	v			
	b. Pengajuan proposal				v		
	c. Perijinan Penelitian					v	
2	Tahap Pelaksanaan						
	a. Pengumpulan Data					v	
	b. Analisis Hasil					v	
3	Tahap Penyusunan Laporan						v



### 3.8. Alur Penelitian



**Gambar 3. 1.** Bagan Alur Penelitian

### 3.9. Pengolahan Dan Analisa Data

#### 3.9.1. Pengolahan Data

Pengolahan data akan dilakukan dengan:

1. *Editing* (Pemeriksaan data)

*Editing* dapat dilakukan dengan cara memeriksa ulang kelengkapan data-data yang diperoleh dari catatan medik di rumah sakit Tugurejo Semarang periode Agustus 2019 - September 2019.

2. *Coding* (Pemberian Kode pada data)

*Coding* dilakukan untuk memberi kode atau mengelompokkan data-data yang diperoleh.

3. *Entry Data* (pemasukan data)

Penilaian berdasarkan pengelompokkan data yang mengacu pada formularium dan standar terapi yang berlaku di Rumah Sakit Tugurejo Semarang, serta pustaka dan sarana penunjang lainnya seperti *Drug Information Handbook (DIH) 2014* dan *British National Formulary (BNF) edisi 66 (BNF,2014)*

4. *Cleaning* (Pembersihan data)

*Cleaning* atau *pembersihan data* dapat dilakukan dengan cara memeriksa ulang data-data yang telah dimasukkan.

#### 3.9.2. Analisis Data

Analisis data disajikan secara deskriptif, untuk mengetahui profil kejadian *ADR* pada pasien asma di Instalasi Rawat Inap yang mendapat terapi asma. Hasil yang diharapkan dari penelitian ini adalah probabilitas kejadian *ADR* dinilai dengan *naranjo scale* yang didapat



pasien dari pengobatan asma dan penentuan hubungan kausal antara kejadian efek samping yang terjadi atau teramati dengan penggunaan obat pada pasien.



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan oktober 2019 – desember 2019 di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang. Penetapan sampel penelitian diawali dengan seleksi pasien, sampel penelitian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yang ditetapkan. Diperoleh sebanyak 45 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Pada penelitian ini mendeskripsikan hasil penelitian tentang gambaran kejadian ADR pada pasien asma di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang.

##### 4.1.1. Distribusi responden

Tabel 4. 1. Distribusi responden berdasarkan usia

Umur (Tahun)	Jumlah	
	N	%
18-24 tahun	12	26,7
25-44 tahun	11	24,4
45-65 tahun	22	48,9
Total	45	100

Dari data di atas menunjukkan bahwa responden terbanyak pada usia 18-24 tahun yaitu 12 responden dengan persentase 26,7%, pada usia kurang dari 25-44 tahun yaitu 11 responden dengan persentase 24,4% dan responden pada usia lebih dari 45-65 tahun yaitu 22 responden dengan persentase 48,9%.

**Tabel 4. 2.** Distribusi responden berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	
	N	%
Perempuan	23	51,1
Laki-laki	22	48,9
Total	45	100

Dari data di atas menunjukkan bahwa responden terbanyak pada jenis kelamin perempuan yaitu 23 responden dengan persentase 51,1%, pada laki-laki yaitu 22 responden dengan persentase 48,9%.

#### 4.1.2. Distribusi golongan dan jenis obat asma yang didapat pasien di RSUD Tugurejo Semarang

**Tabel 3. 2.** Distribusi golongan dan jenis obat Asma yang didapat pasien di RSUD Tugurejo Semarang

GOLONGAN OBAT ASMA	JENIS OBAT	JUMLAH			
		Pasien Yang Menerima Obat	%	Pasien Yang Tidak Menerima Obat	%
METIL XANTIN	Aminofilin Oral	1	2,2	44	97,8
	Aminofilin Inj	4	8,9	41	91,1
	Teofilin	2	4,4	43	95,6
	Salbutamol Oral	4	8,9	41	91,1
SABA	Salbtamol Inhalasi	9	20,0	36	80,0
	Salbutamol Nebul	27	60,0	18	40,0
LABA	Formoterol Fumarat	4	8,9	41	91,1
ANTIKOLINERGIK	Ipratropium Bromida	16	35,6	29	64,4
	Methylprednisolone	5	11,1	40	88,9
KORTIKOSTEROID	Dexamethason	10	22,2	35	77,8
	Budesonid	4	8,9	41	91,1
DIURETIK	Furosemid	1	2,2	44	97,8

Pada tabel 4.4. Berisi distribusi golongan dan jenis obat asma yang didapat pasien di RSUD Tugurejo Semarang. Obat asma yang didapatkan pada golongan metil xantin yaitu 1 (2,2%) responden mendapatkan obat aminofilin oral, 4 (8,9%) responden mendapatkan obat aminofilin inj. Sedangkan pada obat golongan *Short-acting Beta-2 agonis* yaitu 4 (8,9%) reponden mendapatkan obat salbutamol oral, 9 (20,0%) responden mendapatkan obat salbutamol inhalasi dan 27 (60,0%) responden mendapatkan obat salbutamol nebul yang paling banyak didapatkan. Kemudian pada golongan *Long-acting Beta-2 agonis* yaitu 4 (8,9%) responden mendapatkan obat formoterol fumarat. Kemudian pada golongan antikolinergik yaitu 16 (35,6%) responden mendapatkan obat ipratropium bromida. Kemudian golongan kortikosteroid yaitu 5 (11,1%) responden mendapatkan obat metylprednisolon, 10 (22,2%) obat dexamethason dan 4 (8,9%) obat budesonid. Kemudian pada golongan diuretik yaitu 1 (2,2%) responden mendapatkan obat furomesid.

#### 4.1.3. Distribusi asma yang didapat pasien di RSUD Tugurejo Semarang dan efek samping yang dikeluhkan berdasarkan *Naranjo Scale*

**Tabel 3. 3.** Distribusi Asma yang didapat pasien di RSUD Tugurejo Semarang dan efek samping yang dikeluhkan berdasarkan *Naranjo Scale*

No	Pengobatan	Keluhan	N	%	Nilai Naranjo Scale	Keterangan
1	Teosal (Salbutamol 0,5mg+Teofilin 50mg)	Hipokalemia, takikardi	1	2,2	4	Kemungkinan ADR
		Hipokalemia, takikardi	1	2,2	5	Kemungkinan besar ADR
2	Symbicort (Budesonid 160mcg+Formoterol fumarat 4,5mcg)	Hipokalemia, sakit kepala	3	6,7	7	Kemungkinan besar ADR
		Hipokalemia, sakit kepala	1	2,2	8	Kemungkinan besar ADR
3	Combivent UDV (Ipratropium bromida 500mcg+Salbutamol 2,5mg)	Hipokalemia, sakit kepala	1	2,2	3	Kemungkinan ADR
		Sakit kepala, takikardi	1	2,2	4	Kemungkinan ADR
		Sakit kepala, takikardi	3	6,7	7	Kemungkinan besar ADR
		Hipokalemia, sakit kepala	1	2,2	8	Kemungkinan besar ADR
4	Salbutamol INH + Dexamethason	Hipokalemia, mual	1	2,2	3	Kemungkinan ADR
		Hipokalemia, mual	1	2,2	7	Kemungkinan besar ADR
		Hipokalemia, mual	2	4,4	8	Kemungkinan besar ADR
5	Aminofilin + Salbutamol	Hipokalemia, sakit kepala	1	2,2	3	Kemungkinan ADR
		Hipokalemia, takikardi	2	4,4	4	Kemungkinan ADR
		Hipokalemia, sakit kepala	1	2,2	5	Kemungkinan besar ADR
6	Aminofilin + Furosemid	Hipokalemia, takikardi	1	2,2	5	Kemungkinan ADR
7	Salbutamol INH	Hipokalemia	1	2,2	2	Kemungkinan ADR
		Hipotensi	1	2,2	4	Kemungkinan ADR
		Takikardi	1	2,2	5	Kemungkinan besar ADR
		Sakit kepala	1	2,2	6	Kemungkinan besar ADR
8	Salbutamol Nebul	Hipokalemia	1	2,2	7	Kemungkinan besar ADR
		Takikardi	2	4,4	3	Kemungkinan ADR
		Sakit kepala	1	2,2	4	Kemungkinan ADR
		Hipotensi	1	2,2	7	Kemungkinan besar ADR
		Hipotensi	5	11,1	8	Kemungkinan besar ADR

Penilaian ADR pada penelitian dilakukan berdasarkan scoring terhadap hasil wawancara dengan pasien menggunakan panduan algoritma Naranjo. Pada kombinasi (Teosal) teofilin + salbutamol didapatkan 2 (4,4%) kasus responden dengan *naranjo scale* yang berbeda-beda yaitu *score* 4 (kemungkinan ADR) pada kasus hipokalemia, takikardi (2,2%). dan 5 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia (2,2%) dan Sedangkan pada aminofilin + salbutamol terdapat 4 (8,9%) kasus responden yang terjadi pada kasus hypokalemia, sakit kepala, takikardi, dengan *score* 3 (kemungkinan ADR) pada kasus hypokalemia, sakit kepala (2,2%), *score* 7 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia, takikardi (4,4%) dan *score* 8 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia sakit kepala (2,2%) responden.

Pada kombinasi (*sybicorni*) budesonid + formoterol fumarat yang didapatkan pada 4 (8,9%) responden dengan *naranjo scale* yaitu 7 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia dan sakit kepala (6,7%) dan *score* 8 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia (2,2%) responden. Sedangkan kombinasi (Combivent UDV) ipratropium bromida + salbutamol yang didapatkan pada 5 (11,1%) responden dengan *Naranjo scale* yaitu *score* 3 (kemungkinan ADR) pada kasus hipokalemia, sakit kepala (2,2%), *score* 4 (kemungkinan ADR) pada kasus sakit kepala, takikardi (2,2%), *score* 7 (kemungkinan besar ADR) pada kasus sakit kepala, takikardi (6,7%) dan *score* 8 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia, sakit kepala (2,2%) responden.

Pada kombinasi (*Combivent* UDV) ipratropium bromida + salbutamol, dexamethason yang didapatkan pada 5 (11,1%) responden dengan *Naranjo scale* yaitu *score* 4 (kemungkinan ADR) pada kasus hipokalemia, sakit kepala (4,4%), dan *score* 6 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia, sakit kepala (6,7%) responden. Sedangkan (*Combivent* UDV) ipratropium bromida + salbutamol, methylprednisolon yang didapatkan pada 5 (11,1%) responden dengan *Naranjo scale* yaitu *score* 3 (kemungkinan ADR) pada kasus hipokalemia, hipotensi (2,2%), *score* 4 (kemungkinan ADR) pada kasus hipokalemia, sakit kepala (4,4%), *score* 5 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia, hipotensi (2,2%) dan *score* 8 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia, hipotensi (2,2%) responden.

Pada kombinasi salbutamol INH + dexamethason yang didapatkan pada 4 (8,9%) responden dengan *Naranjo scale* yaitu *score* 3 (kemungkinan ADR) pada kasus hipokalemia, mual (2,2%), *score* 7 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia, mual (2,2) dan *score* 8 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia, mual, pusing (4,4%) responden. Sedangkan pada kombinasi aminofilin + furosemid yang didapatkan pada 1 (2,2%) responden dengan *Naranjo scale* yaitu *score* 5 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia (2,2%) responden.

Terapi asma tunggal didapatkan Pada salbutamol INH 5 yang didapatkan pada 5 (11,1%) responden dengan *Naranjo scale* yaitu *score* 2 (kemungkinan ADR) pada kasus hipokalemia (2,2%), *score* 4 (kemungkinan ADR) pada kasus hipotensi (2,2%), *score* 5 (kemungkinan besar ADR) pada kasus takikardi (2,2), *score* 6 (kemungkinan besar ADR) pada kasus sakit kepala (2,2) dan *score* 7 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia (2,2) responden. Sedangkan pada salbutamol nebul yang didapatkan pada 10 (22,2%) responden dengan *Naranjo scale* yaitu *score* 2 (kemungkinan ADR) pada kasus hipokalemia (2,2%), *score* 3 (kemungkinan ADR) pada kasus takikardi (4,4%), *score* 4 (kemungkinan ADR) pada kasus sakit kepala (2,2%), *score* 7 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipokalemia (2,2%), dan *score* 8 (kemungkinan besar ADR) pada kasus hipotensi (11,1%) responden.

#### 4.1.4. Hubungan Usia dengan Kejadian ADR

Tabel 4. 3. Hubungan Usia dengan Kejadian ADR

Usia (tahun)	ADR	Jumlah (Orang)	%	<i>p</i>
18-24	Kemungkinan	7	15,6	0,029
	Kemungkinan besar	5	11,1	
25-44	Kemungkinan	6	13,3	
	Kemungkinan besar	5	11,1	
45-65	Kemungkinan	4	8,9	
	Kemungkinan besar	18	40,0	
Total		45	100	



Tabel 4.4. Menunjukkan hubungan usia dengan kejadian ADR dianalisis menggunakan uji statistik *chi-square* didapati nilai *p-value* 0,029 menunjukkan terdapat hubungan antara usia pasien dengan kejadian ADR.

#### 4.2. Pembahasan

Asma merupakan proses inflamasi kronik saluran pernapasan yang melibatkan banyak sel dan elemennya. Proses inflamasi kronik ini menyebabkan saluran pernapasan menjadi hiperresponsif, sehingga bekerja dengan kejadian bronkokonstriksi, edema, serta hipersekesi kelenjar, dengan gejala klinik yang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, batuk-batuk terutama pada malam setiap hari ataupun di pagi hari (GINA, 2011). Farmakovigilans adalah seluruh kegiatan tentang pendeteksian, penilaian (*assessment*), pemahaman, dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat (BPOM, 2011). Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2019- September 2019 di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang. Penelitian dilakukan pada pasien asma sebanyak 45 responden.

Hasil penelitian ini menunjukkan hasil dimana pasien asma paling banyak didapatkan pada usia 45-65 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Permata Andriani dkk (2019) berdasarkan pada tingkatan usia yang terserang asma kebanyakan terjadi pada usia 40 – 60 tahun karena pada usia tersebut penderita asma dapat menghadapi efek kurang baik pada keremajaan yang berlangsung, tetapi pula bisa jadi pada orang dewasa yang tua ataupun lebih dari 65 tahun. Secara klinis asma usia lanjut terdiri dari 2

kelompok khususnya kelompok yang sudah menderita asma semenjak masa muda dan asma dini. Berikutnya, tingkatan asma bertambah seiring terjadi kurang diagnosis yang diakibatkan oleh kurangnya kemampuan untuk gejala klinis yang tidak jelas dan sering terjadi efek pemicu dari penyakit penyerta yang kecenderungan dari mekanisme perbaikan sel menjadi kurang menarik seiring dengan penuaan. Sebaliknya pada penelitian lainnya menurut (Chinthia Sari Yusriana, 2014) menunjukkan kalau penderita asma pada wanita terjadi pada kelompok usia 53-59 tahun dan pada pria kelompok usia 60-69 tahun penderita pria lebih dominan dari pada wanita, manajemen yang mengendalikan kendala asma dari durasi menderita asma yang dipecah jadi 4 kategori yaitu 1 tahun, 2-5 tahun, 5-10 tahun dan lebih dari 10 tahun. Penderita asma yang telah lama menderita asma mempunyai beberapa faktor seperti genetik, alergi, saluran nafas yang gampang terangsang, faktor psikologis/emosional, dan faktor lingkungan berupa bahan didalam ataupun diluar ruangan.

Kombinasi regimen (Teosal) salbutamol+teofilin merupakan kombinasi obat asma kejadian interaksi obat terjadi pada kombinasi aminofilin dan salbutamol, sebanyak 2 (4,4%) kasus responden kombinasi teosal dengan permasalahan hipokalemia, takikardi dan aminofilin+salbutamol 4 (8,9%) kasus responden dengan kasus hipokalemia, sakit kepala. Pada penelitian Tatro (2014) meneliti interaksi teofilin dan salbutamol pada produksi sitokin dari monosit karena salbutamol membatasi secara signifikan pelepasan dari TNF- $\alpha$ , tetapi pula secara signifikan meningkatkan IL-6. Sedangkan teofilin secara

signifikan menghambat kuat produksi dari kedua sitokin, sehingga kombinasi antara aminofilin+salbutamol akan memberikan efek yang berlawanan. Sehingga prediksi ADR juga ada kemungkinan dipengaruhi oleh faktor lain seperti kebiasaan merokok, gaya hidup, kepatuhan. Menurut penelitian Lorensia, (2012) interaksi obat antara salbutamol dan teofilin yang terjadi dapat menyebabkan hipokalemia dan takikardi, paling utama pada pemakaian teofilin dosis besar. Sehingga berakibat pada kadar kalium.  $\beta$ -2 agonis dapat menyebabkan hipokalemia paling utama apabila diberikan secara parenteral ataupun nebulasi.

Pada penggunaan obat kombinasi (symbicort) yaitu obat budesonid dan formoterol memiliki efek samping hipokalemia sebesar 8,9%, sakit kepala dan muntah. Berdasarkan tingkat keparahan interaksi kedua obat termasuk ke dalam kategori minor. Terdapat penurunan 20% kadar formoterol dalam plasma darah. Namun, interaksi obat ini tidak signifikan secara klinik dan efek yang terjadi dapat meningkatkan hipokalemia (Baxter, 2010). Kombinasi salbutamol/ipratropium bromida adalah pengobatan lanjutan jika pengobatan awal hanya memberikan respon yang tidak lengkap atau buruk (Lorensia, 2018).

Kombinasi (*Combivent*) yang digunakan didalam pengobatan ini terdiri atas Salbutamol sulphate 2.5 miligram dan Ipratropium Br 0.5 miligram dalam kemasan vial 2,5 ml. Dosis pemberiannya adalah 0,5-1 vial unit dosis tiap 1 sampai 2 jam dan dilanjutkan tiap 4 sampai 6 jam lewat rute inhalasi (nebulisasi). Kombinasi antara inhalasi  $\beta$ 2-agonis dan antikolinergik

(ipatropium bromida) bisa memberikan efek bronkodilatasi yang termasuk dalam pengobatan serta pula digunakan obat golongan  $\beta$ 2-Agonis, khususnya salbutamol dengan obat simpatomimetik selektif  $\beta$ 2 ini memiliki manfaat yang besar dan bronkodilator yang paling efektif dengan efek yang ringan pada terapi asma. Pemberian langsung melalui inhalasi akan memberikan efek yang lebih cepat dan memberikan efek perlindungan yang lebih besar terhadap rangsangan (misalnya alergen) yang menimbulkan pelepasan otot yang menyelimut saluran udara (bronkus) dari pada bila diberikan secara sistemik (Yosmar, 2015). Apabila diberikan dengan tambahan kortikosteroid sistemik akan menyebabkan hipokalemia, hipertensi, karena Kortikosteroid menyebabkan peningkatan tekanan darah, dengan menimbulkan retensi  $\text{Na}^+$ , air serta peningkatan ekskresi  $\text{K}^+$  yang bisa menimbulkan terbentuknya hipertensi dan hipokalemia (Lorensia, 2013).

Pada salbutamol diberikan bersama obat golongan kortikosteroid didapatkan 4 (8,9%) responden dengan kasus hipokalemia, mual. Pada penelitian Yosmar dkk, (2015). Kedua obat ini memiliki efek samping yang bisa terjadi untuk obat golongan  $\beta$ 2-agonis antara lain vasodilatasi pembuluh darah dengan reflek takikardi, tremor, hiperaktifitas, gangguan gastrointestinal (mual serta muntah), dan hipokalemi. Efek samping ini sebagian besar diakibatkan oleh stimulasi  $\beta$  adrenoreseptor, bergantung pada dosis, aktifitas sel serta rute pemberian dan semakin memburuk obstruksi saluran napas karena penurunan tonus dinding saluran napas dan memburuknya ventilasi akibat perfusi yang tidak tepat (Baxter, 2010).

Pada salbutamol INH didapatkan 14 (31,1%) responden. Salbutamol memiliki efek samping hipokalemia dan sakit kepala. Sedangkan salbutamol nebulasi didapatkan 10 (22,2%) responden dengan kasus hipokalemia, hipotensi, dan sakit kepala, yang diakibatkan oleh salbutamol mungkin disebabkan oleh efek relaksasi otot polos dari salbutamol, karena stimulasi reseptor  $\beta_2$ . Reseptor  $\beta_2$  tidak hanya terdapat di saluran pernafasan namun juga terdapat stimulasi yang berlebihan terhadap reseptor  $\beta_2$  (paling utama yang terdapat pada otot polos pembuluh darah jantung) akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah di jantung sehingga dapat menyebabkan tekanan darah turun. Pemberian secara inhalasi jauh lebih sedikit menimbulkan efek samping daripada oral. Disarankan pemberian inhalasi, kecuali pada penderita yang tidak dapat/ mungkin memakai terapi inhalasi (Lutfiyati, Heni, dkk. 2015). Pemberian nebulasi biasanya lebih disukai dari pada oral (sistemik), karena lebih ramah lingkungan dan memerlukan dosis lebih rendah sehingga tingkatan kejadian ADR juga relatif lebih kecil (Lorensia, 2015). Salbutamol inhalasi menyebabkan efek samping yang lebih sedikit daripada dosis sistemik akan berpotensi terjadi hipokalemia serius. Iskemik miokard juga telah diperhitungkan. Demikian pula respon terjadi reaksi hipersensitivitas, termasuk bronkospasma paradoks, angiodema, urtikaria, hipotensi, serta juga menimbulkan bronkitis, epistaksis, dan kenaikan nafsu makan (Carima, 2016).

Pemberian obat asma di RSUD Tugurejo Semarang melalui rute intravena dengan dicampurkan ke dalam cairan infus NaCL 50 cc untuk obat. Setiap pasien yang mendapatkan pengobatan kombinasi (Teosal) salbutamol +

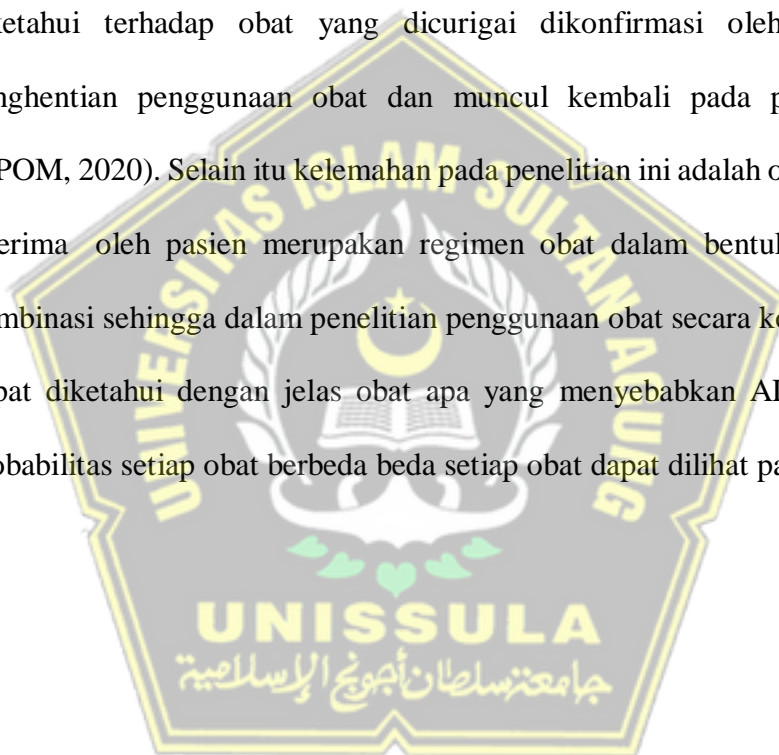
teofilin, (Symbicort) budesonid + formoterol fumarat, salbutamol INH + dexamethason, aminofilin + furosemid dan yang paling sering digunakan adalah (*Combivent* UDV) ipratropium bromida + salbutamol, kortikosteroid sistemik, salbutamol + dexamethason, aminofilin + furosemid, dan menerima obat-obat tunggal seperti salbutamol INH dan yang paling banyak dipakai salbutamol nebulasi selama  $\geq 30$  menit sampai 1 jam sebelum menerima pengobatan untuk meminimalkan efek samping yang terjadi. Penggunaan obat tunggal dapat memberikan efek samping tertentu kepada pasien sehingga pasien yang menerima pengobatan mendapatkan obat yang digunakan untuk mengurangi efek samping obat.

Berdasarkan pada uji hubungan usia dengan kejadian ADR dengan uji *Pearson Chi Square* didapat nilai  $p - value$  0,029 ( $p < 0,05$ ). Bisa disimpulkan kalau pada penelitian ini terdapat hubungan antara usia pasien dengan kejadian ADR pada pasien asma di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kejadian ADR dengan usia dimana usia lansia lebih berbahaya terserang ADR yang disebabkan rumitnya pengobatan, penyakit penyerta yang besar, terdapatnya faktor penuaan yang berhubungan dengan hambatan metabolisme obat, penurunan cadangan fisiologi (hati, ginjal dan fungsi kardiovaskular) dan kekurangan gizi. Usia lansia 4 kali lebih besar dirawat dirumah sakit akibat ADR dari pada non-lansia (Wulandari dkk. 2016). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara kejadian ADR dengan usia, hal ini dikarenakan pada usia tua terjadi perubahan fungsi

anatomi serta fisiologi manusia, seperti kehilangan unit fungsional organ yang membuat obat didalam tubuh tidak bisa bekerja secara optimal. Perubahan penanganan tubuh terhadap obat juga dapat mengakibatkan perubahan dalam respon farmakodinamik (Idacahyati, Keni, dkk. 2019). Literatur lain juga menyebutkan bahwa peningkatan usia berhubungan dengan peningkatan terjadinya ADR (Rahmawati, Yuni & Sri Sunarti. 2014)

Hasil penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan diantaranya tidak terdapat data ROTD pasien asma sehingga hasil penilaian ADR berdasarkan algoritma naranjo hanya terbatas pada penilaian menggunakan wawancara yang dilakukan terhadap pasien saat menerima pengobatan dan 2 minggu setelah pengobatan. Pada pertanyaan ke-6 terkait pemberian sampel dan ke-7 terkait terdeteksinya konsentrasi toksik obat yang dicurigai, tidak dapat dijawab. Hal ini disebabkan pasien tidak pernah diberikan sampel dan dilakukan pengecekan terhadap konsentrasi obat dalam darah. Pada pertanyaan ke-10 terkait efek samping obat dengan bukti yang objektif, semua pasien tidak diketahui kejadian efek sampingnya mengingat pasien adalah pasien rawat inap sehingga sulit dilakukan monitoring selama 24 jam serta tidak terdapatnya laporan rekam medik (putra, Raden. Dkk. 2017). Sesuai kondisi efek Samping obat. Dijumlahkan skor menjadi skor total di akhir kolom, nilai skor total akan menyatakan skala probabilitas ESO yaitu Skor Naranjo 0 : doubtful (diragukan) reaksi itu kemungkinan terkait faktor-faktor selain obat, Skor Naranjo 1-4 : possible (belum pasti terjadi efek samping) kemungkinan mengikuti pola yang diketahui terhadap obat yang dicurigai dapat dijelaskan oleh karakteristik

penyakit pasien, Skor Naranjo 5-8 : probable (dapat terjadi efek samping) mengikuti respon yang diketahui terhadap obat yang dicurigai dikonfirmasi dengan penghentian penggunaan obat tetapi tidak oleh paparan obat tidak dapat dijelaskan oleh karakteristik pasien yang diketahui, Skor Naranjo  $\geq 9$  : definite (sangat pasti terjadi efek samping) mengikuti urutan yang wajar setelah obat atau dimana tingkat obat toksik telah ditetapkan dalam jaringan tubuh, dapat diketahui terhadap obat yang dicurigai dikonfirmasi oleh peningkatan penghentian penggunaan obat dan muncul kembali pada paparan ulang (BPOM, 2020). Selain itu kelemahan pada penelitian ini adalah obat asma yang diterima oleh pasien merupakan regimen obat dalam bentuk tunggal dan kombinasi sehingga dalam penelitian penggunaan obat secara kombinasi tidak dapat diketahui dengan jelas obat apa yang menyebabkan ADR dan untuk probabilitas setiap obat berbeda beda setiap obat dapat dilihat pada lampiran.





## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang dilakukan tentang studi farmakovigilans ditinjau dari *Adverse Drug Reaction* pada pasien asma di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang bulan Agustus 2019 – September 2019. Didapatkan hasil penelitian terdapat hubungan usia dengan kejadian ADR pada pasien asma di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang, dengan ditemukan penderita asma pada jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dengan rentang usia 45-65 tahun dan pada pengobatan kombinasi regimen obat yang sering digunakan yaitu (Combivent UDV) ipratropium bromida+salbutamol terdapat 6 responden dengan kejadian ADR hipokalemia, batuk (4,4%), hipokalemia, sakit kepala (8,9%), dan obat tunggal salbutamol nebulasi dengan kategori besar kemungkinan besar terjadi ADR.

#### 5.2. Saran

1. Bagi Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang.

Dari hasil penelitian diharapkan bagi petugas rumah sakit bisa meningkatkan pelayanan kesehatan serta meningkatkan kesadaran masyarakat akan resiko asma di RSUD Tugurejo Semarang.

## 2. Bagi Penelitian Selanjutnya

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan peneilitian dengan tujuan untuk mengetahui masing-masing analisis antara interaksi obat dengan kejadian ADR.



## DAFTAR PUSTAKA

- Aaron SD *et al.*, Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA*. 2017;317(3):269-79.
- Albertson TE., Schivo M, Gidwani N, *et al.*, Pharmacotherapy of critical asthma syndrome: current and emerging therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48(1): 7–30.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI. 2020. *MODUL FARMAKOVIGILANS untuk Tenaga Profesional Kesehatan Proyek “Ensuring Drug and Food Safety”*. Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan Japan Internasional Cooperation Agency, Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI. 2012. *Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) bagi Tenaga Kesehatan*. Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapeutik dan PKRT, Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). 2011. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011 Tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi*.
- Barnett SB, Nurmagambetov TA. Costs of asthma in the United States: 2002-2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):145-52.
- Beasley R., Weatherall M, Shirlcliffe P, *et al.*, Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(1): 39–41.
- Baxter, Karen. 2010. *Stockley’s Drug Interaction, 9th Ed. London: Pharmaceutical Press., pp. 1417.*
- Carima A. 2016. *Studi Penggunaan Obat Golongan  $\beta$ 2-Agonist pada Pasien Asma (Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya)*. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Departemen Farmasi Klinis: Surabaya.
- Chintia Sari.Y., Tri Murti. A., Wara Kusharwanti, 2014. Pengaruh Jenis Terapi dan Karakteristik Penyakit Asma Terhadap Kualitas Hidup Pasien Asma Rawat Jalan RSUD. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi: UGM*.
- Dipiro Joseph. T., Talbert Robert. L., Yee Gary. C., Matzke Gary. R., Wells Barbara. G. and Posey L.M. 2011. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th ed.* Mc Graw Hill, United State of America.

- DiPiro Joseph. T., Wells Barbara. G., Schwinghammer Terry. L. and DiPiro C. V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook, Ninth Edit.* McGraw-Hill Education Companies, Inggris.
- Elhassan, G. O. 2015. '*Pharmacovigilance: Perspektif Klinis terhadap Keselamatan Pasien*', 3, pp. 3–4.
- Global Initiative National for Asthma (GINA). 2011. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. Based on the Global Strategi for Asthma Management and Prevention.*
- Global Initiative National for Asthma (GINA). 2015. *Global strategy for asthma management and prevention.*
- Holgate S., Arshad H.S, Roberts G.C. 2010. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin. Sci.* 118, 439–450.
- Idacahyati, Keni., Tita Novianti., Gebi Alinda Aswa, Maritsa Nurfatwa. 2019. Hubungan Tingkat Kejadian Efek Samping Antiinflamasi Non Steroid dengan Usia dan Jenis Kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* Vol. 6 No. 2 Desember 2019
- Janssens Thomas dan Thomas Ritz. 2013. Perceived Triggers of Asthma: Key to Symptom Perception and Management. University of Leuven, Leuven, Belgium. *Clin Exp Allergy.* 2013 September ; 43(9): 1000–1008. doi:10.1111/cea.12138.
- Jennifer Y So., Albert J, Mamary Kartik S. 2018. Asthma diagnosis, asthma pathophysiology, asthma treatment, biologics. Division of Thoracic Medicine and Surgery, Temple University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania, USA. *EMJ.* 2018;3[4]:111-121.
- Kementerian kesehatan RI. 2015. *INFODATIN Pusat Data dan Informasi Kemeterian Kesehatan RI Situasi Kesehatan Remaja.* 2015.
- Kementrian Kesehatan. 2013. Keputusan Menteri Kesehatan 42 Indonesia Jounal Chest | Vol.5 No. 2 April-Juni 2018 Republik Indonesia. Nomor 312/MENKES/SK/IX/2013, tentang Daftar Obat Essensial 2013. Jakarta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kiran Kumari dan Rana A C. 2012. A Review on Epidemiology, Pathophysiology and Management of Asthma. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* Rayat Institute of Pharmacy, Rail majra ,Ropar, Punjab 14453 India. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2737.

- Kelly, H.W., and Sorkness, C.A. 2014. Asthma. In: Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matske G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Ed. 9th, New York: The McGrawHill Companies, Inc.
- Khan MW. *Pharmacovigilance System in Bangladesh: A Regulatory Perspective*. *Int J Pharm Pharmacol* 2019; 3: 134. doi: 10.31531/2581-3080.1000134
- Lacy, C.F., et al, 2010, *Drug Information Handbook* 21th edition Lexi-Comp, USA.
- Lutfiyati, Heni., Zullis Ekawati, Chairun Widyaningsih. 2015. Efek Samping Penggunaan Terapi Oral pada Pasien Asma. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, Vol. I, No. 1, September 2015
- Lorensia Amelia., Endang W, Spriadi. 2012. Keamanan Penggunaan Aminofilin pada Pengobatan Asma di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo. *Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Indonesia. Volume 1, Nomor 4, Desember 2012*
- Lorensia Amelia., Beny Canggih, dan Rizka Indra Wijaya. 2013. *Analisis Adverse Drug Reactions (ADRs) pada Pasien Asma di Suatu Rumah Sakit, Surabaya. Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Vol. 6 No. 3 Januari 2013.*
- Lorensia A, Amalia RA. Studi Farmakovigilans Pengobatan Asma pada Pasien Rawat Inap di suatu Rumah Sakit di Bojonegoro. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2015; 1(1):8-18.
- Lorensia Amelia., Zullies Ikawati., Tri Murti Andayani, Daniel Maranatha. 2018. Perbandingan Perbaikan Nilai peak Ekspiratory Flow Penggunaan Aminofilin dan Salbutamol pada Eksaserbasi Asma. *Indonesia Journal Chest | Vol.5 No. 2 April-Juni 2018*
- Mcevoy G.K. 2011. *AHFS Drug information*. Bethesda: American Society of Health System Pharmacist.
- Muthaharah, Mustika., Dyah Aryani P, Nyoman K. 2017. Studi *pharmacovigilance* obat herbal di puskesmas X Yogyakarta Pharmacia. *Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan. ISSN: 2088 4559; e-ISSN: 2477 0256, DOI: 10.12928/pharmaciana.v7i1.4227*
- National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. *Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute; Revised August 2007. NIH publication no. 07-4051. March 11, 2016.*

- Nathan P, Falk MD. 2016. Medications for Chronic Asthma, Florida Hospital Family Medicine Residency, Winter Park, Florida. *September 15, 2016 Volume 94, Number 6*
- O'Byrne PM et al., Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med. 2018;378(20):1865-76.*
- Patel Mitesh, and Dominic Shaw. 2015. A review of standard pharmacological therapy for adult asthma – Steps 1 to 5. University of Nottingham, Clinical Sciences Building, Nottingham City Hospital, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, UK. DOI: 10.1177/1479972315573529
- Permata Andriani F., Yessy Susanty Sabri, Fenty Anggrainy. 2019. Gambaran Karakteristik Tingkat Kontrol Penderita Asma Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) di Poli Paru RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada Tahun 2016, *Jurnal Kesehatan Andalas. 2019; 8(1)*
- Pollart SM., Compton RM, Elward KS. Management of acute asthma exacerbations. *American Family Physician, 2011, 84(1): 40–47.*
- Price D., Musgrave SD, Shepstone L. et al.. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med 2011; 364(18): 1695–1707.*
- Rahmawati, Yuni & Sri Sunarti. 2014. Drug-Related Problem in Hospitalized Geriatric Patients at Saiful Anwar Hospital Malang. *Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 28, No. 2, Agustus 2014.*
- Rajanandh M.G. 2015. An Overview and Update on Asthma and its Management. Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Sri Ramachandra University, Pour, Chennai, 600116, Tamilnadu, India, *J. Med. Sci., 15 (3): 122-129, 2015*
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2013. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI Tahun 2013.*
- Tatro, David S. (2014) *Drug Interaction Facts: The Authority On Drug Interactions.* Wolters Kluwer Health, St. Louis, Missouri, USA.
- Walker Roger., and Cate Whittlesea. 2012. *Clinical Pharmacy and Therapeutics.* Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto 2012
- World Health Organization. 2012. *Safety monitoring of medicinal products: reporting system for the general public.* Geneva: World Health Organization; 2012
- WHO, 2017, *Asma Global Asma Report 2017*, WHO

- Wulandari, Nora., Retnosari Andrajati, Sudibyo Supardi. 2016. Risk Factor Elderly Age on Incidence of Adverse Drug Reaction in Patients with Hypertension, Diabetes, Dyslipidemic at Three Puskesmas in Depok. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2016;6(1):60-67
- Yosmar, Rahmi., Meri Andani, Helmi Arifin. 2015. Kajian Regimen Dosis Penggunaan Obat Asma pada Pasien Pediatri Rawat Inap di Bangsal Anak RSUP. Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* , 2(1), 22-29.
- Yusuf, M. 2014. *Metodologi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif & Penelitian Gabungan*. Jakarta: Prenadamedia Group.



## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Hasil *Naranjo Scale*

#### **STUDI PHARMAKOVIGILANS DITINJAU DARI ADVERSE DRUG REACTION PADA PASIEN ASMA RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH TUGUREJO SEMARANG BULAN SEPTEMBER 2019**

Nomor kode :  
No.rekam medik :  
Nama :  
Umur :  
Jenis Kelamin :  
Agama :  
Pekerjaan :  
Status Riwayat Penyakit :  
Obat yang Diberikan :  
ESO yang Terjadi :  
Obat yang Dicurigai :  
Durasi Waktu :  
No.Telp :  
Petunjuk pengisian :

1. Setelah keseluruhan proses pengambilan data selesai maka menyajikan data Algoritma atau skala Naranjo terdiri dari 10 pertanyaan,
2. Setiap pilihan jawaban atas pertanyaan tersebut memiliki skor nilai yang berbeda. Jika skor total  $\geq 9$ , maka kejadian ADR dikatakan pasti terjadi (definite), skor total 5-8 menyatakan lebih mungkin terjadi ADR (probable), skor total 1-4 mungkin merupakan ADR (possible), kecil atau sama dengan nol (doubtful) maka meragukan kejadian ADR.



No	Kriteria Identifikasi	Ya	Tidak	Tidak tahu
S1	Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa	1	0	0
S2	Apakah efek samping terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai	2	-1	0
S3	Apakah efek samping membaik setelah obat dihentikan atau diberikan antagonis khusus	2	0	0
S4	Apakah efek samping terjadi berulang setelah obat diberikan kembali	2	-1	0
S5	Apakah ada alternatif penyebab yang terjadi menjelaskan kemungkinan efek samping obat ini	-1	2	0
S6	Apakah efek samping muncul kembali ketika plasebo diberikan	-1	1	0
S7	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah/cairan tubuh lain dengan konsentrasi toksin	1	0	0
S8	Apakah efek samping bertambah parah ketika obat ditingkatkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya	1	0	0
S9	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau yang mirip sebelumnya	1	0	0
S10	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti obyektif	1	0	0

Nama	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	Total
NY. R (60 th)	1	2	0	0	-1	0	0	0	1	0	3
TN. Mj (45th)	1	2	0	-1	2	0	0	0	1	0	5
TN. RA (20th)	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8
NY. KN (23th)	1	2	2	0	-1	0	0	0	0	0	4
TN. SK (23th)	1	0	2	-1	2	0	0	0	0	0	4
TN. EB (56th)	1	2	2	2	-1	0	0	0	1	0	7
TN. RR (18th)	1	2	2	0	-1	0	0	0	0	0	4
NY. SW (43th)	1	2	0	0	-1	0	0	0	1	0	3
TN. S (24th)	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	4
NY. RW (53th)	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8
TN. DP (45th)	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8
NY. D (23th)	1	0	2	0	-1	0	0	0	1	0	3
NY. D (24th)	1	2	2	0	-1	0	0	0	0	0	4
NY. CR (48th)	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8
NY. NH (49th)	1	2	0	2	2	0	0	0	0	0	7
NY. I (56th)	1	2	0	2	-1	0	0	0	0	0	4
NY. S (42th)	1	2	2	0	-1	1	0	0	1	0	7
NY. AJ (47th)	1	2	0	2	0	0	0	0	1	0	6
NY. KA (56th)	1	2	0	2	-1	1	0	0	1	0	6
NY. SP (52th)	1	0	0	2	-1	0	0	0	0	0	2
TN. ES (60th)	1	2	0	2	-1	0	0	0	1	0	5
TN. T (55th)	1	0	0	2	2	1	0	0	1	0	8
TN. M (60th)	1	2	0	2	-1	0	0	0	1	0	6
TN. S (47th)	1	2	0	2	2	0	0	0	0	0	7

TN. MJ(18th)	1	2	2	0	2	0	0	0	1	0	8
TN. DP (60th)	1	2	0	2	-1	0	0	0	1	0	5
TN. FK (52th)	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8
Ny. D (46th)	1	0	2	0	2	0	0	0	0	0	5
TN. AA (46th)	1	2	2	0	2	0	0	0	1	0	8
TN. P (34th)	1	-1	2	0	-1	1	0	0	1	0	3
NY. NO (20th)	1	2	2	-1	2	0	0	0	1	0	7
NY. ER (60th)	1	2	0	2	-1	0	0	0	0	0	4
TN. D (27th)	1	0	2	0	-1	1	0	0	1	0	4
NY. R (49th)	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8
NY. SK (19th)	1	2	0	1	-1	0	0	0	0	0	3
TN. TT (25th)	1	2	0	0	-1	0	0	0	1	0	3
NY. L (43th)	1	2	0	2	2	0	0	0	0	0	7
NY. N (40th)	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	5
NY. S (20th)	1	2	2	-1	2	0	0	0	1	0	7
TN. R (18th)	1	2	2	0	-1	0	0	0	0	0	4
NY. J (20th)	1	2	2	0	-1	0	0	0	0	0	4
NY. F (23th)	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8
TN. P (34th)	1	0	0	2	2	1	0	0	1	0	7
TN. K (34Th)	1	2	0	2	2	0	0	0	0	0	7

Isilah pada poin 1-10 sesuai kondisi ESO. Jumlahkan skor menjadi skor total di akhir kolom, Nilai skor total akan menyatakan kemungkinan ESO skala probabilitas ESO yaitu

- Skor Naranjo 0 : doubtful (diragukan) reaksi itu kemungkinan terkait faktor-faktor selain obat,
- Skor Naranjo 1-4 : possible (belum pasti terjadi efek samping) kemungkinan mengikuti pola yang diketahui terhadap obat yang dicurigai dapat dijelaskan oleh karakteristik penyakit pasien,
- Skor Naranjo 5-8 : probable (dapat terjadi efek samping) mengikuti respon yang diketahui terhadap obat yang dicurigai dikonfirmasi dengan penghentian penggunaan obat tetapi tidak oleh paparan obat tidak dapat dijelaskan oleh karakteristik pasien yang diketahui,
- Skor Naranjo  $\geq 9$  : definite (sangat pasti terjadi efek samping) mengikuti urutan yang wajar setelah obat atau dimana tingkat obat toksik telah ditetapkan dalam jaringan tubuh, dapat diketahui terhadap obat yang dicurigai dikonfirmasi oleh peningkatan penghentian penggunaan obat dan muncul kembali pada paparan ulang (BPOM, 2020)

## Lampiran 2. Ethical Clearance



**SURAT KETERANGAN  
ETHICAL CLEREANCE  
NOMOR : 51/B/RSI-SA/ IX /2019**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Minidian Fasitasari, M. Sc, Sp. GK.  
Jabatan : Direktur Pendidikan & Penunjang Medis

Dengan ini menyatakan bahwa penelitian dengan judul: "STUDI PHARMACOVIGILANCE DITINJAU DARI ADVERSE DRUG REACTION (ADR) PADA PASIEN ASMA RAWAT INAP DI RSUD TUGUREJO SEMARANG BULAN AGUSTUS - SEPTEMBER 2019"

Yang diajukan oleh mahasiswa peneliti sebagai berikut :

Nama : NINING NUR KHALIMAH.  
NIM : 33101500389  
Program studi : FARMASI  
Fakultas : FAKULTAS KEDOKTERAN  
Institusi : UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG ( UNISSULA ) SEMARANG.

Telah dilakukan kajian atas usulan penelitian yang diajukan mahasiswa peneliti tersebut diatas. Dan Tim Ethical Clearance menyatakan bahwa penelitian yang diajukan sesuai judul penelitian dianggap layak untuk dilakukan pada pasien dengan diagnosis Asma yang menjalani rawat inap di RSUD Tugurejo Provinsi Jawa Tengah.

Demikian surat keterangan ini dibuat dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 16 September 2019

RSI SULTAN AGUNG SEMARANG



*Minidian Fasitasari*  
dr. Minidian Fasitasari, M. Sc, Sp. GK.  
Direktur Pendidikan & Penunjang Medis

### Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH  
**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH TUGUREJO**  
 Alamat Kantor : Jl. Raya Walisongo KM 8,5 No.137 Semarang Telp. 7605378,7605297  
 Fax.7604398 Email : [tugurejo@jatengprov.go.id](mailto:tugurejo@jatengprov.go.id) Website : [www.rstugurejo.jatengprov.go.id](http://www.rstugurejo.jatengprov.go.id)

Semarang, 2019

Nomor : 423.4/  
 Lampiran : -  
 Perihal : Ijin Penelitian

Kepada Yth.  
 Ka. Prodi Farmasi  
 UNISSULA  
 di-

SEMARANG

Menindaklanjuti surat Saudara nomor : 096/KTI/SA-K-Fa/IX/2019 tanggal 12 September 2019 perihal tersebut pada pokok surat, pada dasarnya kami **tidak keberatan dan memberi ijin** untuk melaksanakan Penelitian di RSUD Tugurejo Provinsi Jawa Tengah kepada mahasiswa yang Saudara ajukan :

NAMA : NINING NUR KHALIMAH  
 NIM : 33101500389  
 PRODI : S.1 Farmasi  
 JUDUL : "Studi Pharmacovigilance Ditinjau Dari Adverse Drug Reaction (ADR) Pada Pasien Asma Rawat Inap di RSUD Tugurejo Semarang Bulan Agustus-September 2019

Biaya Penelitian yang dibebankan sesuai Peraturan Gubernur Provinsi Jawa Tengah nomor 21 Tahun 2017 tentang Tarif Pelayanan pada Badan Layanan Umum Daerah RSUD dan RSJD Provinsi Jawa Tengah dan Keputusan Direktur RSUD Tugurejo Provinsi Jawa Tengah nomor : 900/001/2019 tentang Tarif Clinical Instructure ( CI ) / Pembimbing Klinik Kegiatan Praktik / Magang / Penelitian di RSUD Tugurejo Provinsi Jawa Tengah.

Demikian atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

DIREKTUR RSUD TUGUREJO  
 PROVINSI JAWA TENGAH



dr. ENDRO SUPRAYITNO, Sp.KJ, M.Si  
 Pembina Utama Muda  
 NIP.19601005 198610 1 001

#### Lampiran 4. Hasil uji *Chi - Square*

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kel_Usia * keterangan	45	100.0%	0	.0%	45	100.0%

#### Hubungan Usia dengan Kejadian ADR

Usia (tahun)	ADR	Jumlah (Orang)	%	<i>p</i>
18-24	Kemungkinan	7	15,6	0,029
	Kemungkinan besar	5	11,1	
25-44	Kemungkinan	6	13,3	
	Kemungkinan besar	5	11,1	
45-65	Kemungkinan	4	8,9	
	Kemungkinan besar	18	40,0	
Total		45	100	

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.067 <sup>a</sup>	2	.029
Likelihood Ratio	7.346	2	.025
Linear-by-Linear Association	6.013	1	.014
N of Valid Cases	45		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,16.

### Lampiran 5. Tabulasi Penelitian

No.	No. RM	Identitas Pasien	Diagnosa	Tingkat Nyeri	regimen obat yang diterima	keluhan yang dirasakan
1.	579337	NY. R (60 th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin nebul) salbutamol 2,5mg	Hypokalemia
2.	412379	TN. Mj (45th)	Asma	Nyeri sedang	(teosal) salbutamol 0,5mg+teofilin 50mg	Hypokalemia, takikardi
3.	528986	TN. RA (20th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin nebul) salbutamol 2,5mg	Sakit kepala
4.	543697	NY. KN (23th)	Asma	Nyeri berat	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, methylprednisolon inj 125mg	Hypokalemia, sakit kepala
5.	277944	TN. SK (23th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, dexametason 0,25mg	Hypokalemia, sakit kepala
6.	583073	TN. EB (56th)	Asma	Nyeri sedang	(symbicort) budesonit 160mcg + formoterol fumarat 4,5 mcg	Hypokalemia, sakit kepala
7.	521863	TN. RR (18th)	Asma	Nyeri sedang	(teosal) salbutamol 0,5mg+teofilin 50mg	Hypokalemia, takikardi
8.	580433	NY. SW (43th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin nebul) salbutamol 2,5mg	Hipotensi
9.	95013	TN. S (24th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, dexametason 0,25mg	Hypokalemia, sakit kepala
10.	581844	NY. RW (53th)	Asma	Nyeri sedang	(symbicort) budesonit 160mcg + formoterol fumarat 4,5 mcg	Hypokalemia, sakit kepala
11.	574702	TN. DP (45th)	Asma	Nyeri berat	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, methylprednisolon inj 125mg	Hypokalemia, sakit kepala
12.	148012	NY. D (23th)	Asma	Nyeri sedang	(Ventolin INH) salbutamol 100mcg, dexamethason 0,25mg	Hypokalemia, mual
13.	235320	NY. D (24th)	Asma	Nyeri berat	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, methylprednisolon inj 125mg	Hypokalemia, hipotensi



14.	85995	NY. CR (48th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin nebul) salbutamol 2,5mg	Hipotensi
15.	76812	NY. NH (49th)	Asma	Nyeri sedang	(symbicort) budesonit 160mcg + formoterol fumarat 4,5 mcg	Hypokalemia, sakit kepala
16.	507990	NY. I (56th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg	Hypokalemia, sakit kepala
17.	579725	NY. S (42th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin nebul) salbutamol 2,5mg	Hipotensi
18.	583617	NY. AJ (47th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, dexametason 0,25mg	Hipotensi, hypokalemia
19.	573990	NY. KA (56th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin INH) Salbutamol 200mcg	Hypokalemia
20.	421601	NY. SP (52th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin INH) Salbutamol 200mcg	Hipotensi
21.	503822	TN. ES (60th)	Asma	Nyeri sedang	Aminofilin 300mg, Furosemid inj 20mg,	Hypokalemia, takikardi
22.	587409	TN. T (55th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin nebul) salbutamol 2,5mg	Hipotensi
23.	577366	TN. M (60th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, dexametason 0,25mg	Hipotensi, hypokalemia
24.	584869	TN. S (47th)	Asma	Nyeri sedang	(symbicort) budesonit 160mcg + formoterol fumarat 4,5 mcg	Hypokalemia, sakit kepala
25.	412379	TN. MJ(18th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin Nebul) salbutamol 2,5mg	Hipotensi
26.	584494	TN. DP (60th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin INH) Salbutamol 200mcg	Hypokalemia
27.	567574	TN. FK (52th)	Asma	Nyeri sedang	(Ventolin INH) salbutamol 100mcg, dexamethason 0,25mg	Hypokalemia, mual
28.	88344	Ny. D (46th)	Asma	Nyeri berat	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, methylprednisolon inj 125mg	Hipotensi, hypokalemia
29.	584183	TN. AA (46th)	Asma	Nyeri sedang	(Ventolin INH) salbutamol 100mcg, dexamethason 0,25mg	Hypokalemia, mual

30.	481730	TN. P (34th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg	Sakit kepala, takikardi
31.	538012	NY. NO (20th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin INH) Salbutamol 200mcg	Sakit kepal
32.	260856	NY. ER (60th)	Asma	Nyeri sedang	aminofilin 24kg/ml, salbutamol 4mg	Hypokalemia, takikardi
33.	246507	TN. D (27th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin INH) Salbutamol 200mcg	Takikardi
34.	178077	NY. R (49th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg	Hypokalemia, sakit kepala
35.	436755	NY. SK (19th)	Asma	Nyeri berat	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, methylprednisolon inj 125mg	Hipotensi, hypokalemia
36.	587409	TN. TT (25th)	Asma	Nyeri sedang	aminofilin 24kg/ml, salbutamol 4mg	Hypokalemia, takikardi
37.	217944	NY. L (43th)	Asma	Nyeri sedang	(Ventolin INH) salbutamol 100mcg, dexamethason 0,25mg	Hypokalemia, mual
38.	652077	NY. N (40th)	Asma	Nyeri sedang	aminofilin 24kg/ml, salbutamol 4mg	Hypokalemia, sakit kepala
39.	490733	NY. S (20th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg	Sakit kepala, takikardi
40.	125411	TN. R (18th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin Nebul) salbutamol 2,5mg	Takikardi
41.	35607	NY. J (20th)	Asma	Nyeri sedang	aminofilin 24kg/ml, salbutamol 4mg	Hypokalemia, sakit kepala
42.	187830	NY. F (23th)	Asma	Nyeri ringan	(Ventolin Nebul) salbutamol 2,5mg	Takikardi
43.	541180	TN. P (34th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg	Sakit kepala, takikardi
44.	431107	TN. K (34Th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg	Sakit kepala, takikardi
45.	568910	TN. F ( 50th)	Asma	Nyeri sedang	(combivent unit dose vial) ipratropim bromida 500mcg+salbutamol 2,5mg, dexametason 0,25mg	Hipotensi, hypokalemia