

FARMASI KLINIS

(CLINICAL PHARMACY)



Menuju Pengobatan Rasional dan
Penghargaan Pilihan Pasien

Editor:
Mohamed Aslam
Chik Kaw Tan
Adji Prayitno

FARMASI KLINIS

(CLINICAL PHARMACY)

**Menuju Pengobatan Rasional dan
Penghargaan Pilihan Pasien**

FARMASI KLINIS

(CLINICAL PHARMACY)

**Menuju Pengobatan Rasional dan
Penghargaan Pilihan Pasien**

Editor:
Mohammed Aslam
Chik Kaw Tan
Adji Prayitno

Penerbit, PT Elex Media Komputindo
Kelompok Gramedia, Jakarta

**FARMASI KLINIS
(CLINICAL PHARMACY)
Menuju Pengobatan Rasional dan
Penghargaan Pilihan Pasien**

© 2003 UNIVERSITAS SURABAYA
Hak Cipta dilindungi oleh Undang-Undang
Diterbitkan pertama kali oleh:
Penerbit PT Elex Media Komputindo
Kelompok Gramedia - Jakarta
Anggota IKAPI, Jakarta

234030149
ISBN: 979-20-4089-7

Dilarang mengutip, memperbanyak, dan menerjemahkan sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Dicetak oleh Percetakan PT Gramedia, Jakarta
Isi di luar tanggung jawab percetakan.

DAFTAR ISI

Daftar Isi	v
Sambutan	ix
• Rektor Universitas Surabaya	ix
• Direktur Bina Farmasi Komunitas dan Klinis Departemen Kesehatan Republik Indonesia	xi
• Ketua Umum BPP ISFI	xiii
Kata Pengantar	xv
Ucapan terima kasih	xvii
Kontributor	xix

BAGIAN 1 PRATEK FARMASI KLINIS

Bab 1 Perkembangan Farmasi Klinis	3
<i>CK Tan, A. Prayitno</i>	
Bab 2 Pelaksanaan Pelayanan Farmasi Klinis	15
<i>CK Tan, Ahaditomo, A Prayitno</i>	
Bab 3 Etika dan Standar dalam Farmasi Klinis	27
<i>CK Tan, M. Aslam</i>	

BAGIAN 2 PEMANTAUAN PERESEPAN

Bab 4 Lembar Pemberian Obat Pasien Rawat Inap	43
<i>SJ Fradgley, CK Tan</i>	
Bab 5 Pemantauan Resep dan Pasien	55
<i>RL Kenward</i>	
Bab 6 Farmakokinetika Klinis	73
<i>N Parfati, FH Budisutio</i>	

Bab 7 Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki	101
<i>M Prest, FC Kristianto, CK Tan</i>	

Bab 8 Interaksi Obat	119
<i>SJ Fradgley</i>	

BAGIAN 3 PEMANTAUAN KELOMPOK PASIEN

Bab 9 Penggunaan Obat pada Gagal Ginjal	137
<i>RL Kenward, CK Tan</i>	

Bab 10 Penggunaan Obat pada Gangguan Hati	155
<i>RL Kenward, CK Tan</i>	

Bab 11 Penggunaan Obat dalam Masa Kehamilan dan Menyusui	177
<i>M Prest, CK Tan</i>	

Bab 12 Penggunaan Obat pada Anak-anak	191
<i>M Prest</i>	

Bab 13 Penggunaan Obat pada Lanjut Usia	203
<i>M Prest</i>	

BAGIAN 4 ASPEK KEFARMASIAN DAN LABORATORIUM

Bab 14 Nutrisi Parenteral Pada Orang Dewasa	219
<i>AG Eggleton, CK Tan, M Aslam</i>	

Bab 15 Terapi Parenteral	243
<i>DK Scott</i>	

BAGIAN 5 PENGOBATAN BERBASIS BUKTI (EVIDENCE-BASED MEDICINE)

Bab 16 Pengobatan Berbasis Bukti dalam Farmasi Klinis	275
<i>PJ Wiffen</i>	

Bab 17 Layanan Informasi Obat	293
<i>FC Kristianto</i>	

Bab 18 Penyusunan dan Pengembangan Formularium	311
<i>DK Scott, A Prayitno</i>	

Bab 19 Terapi Antibiotik	321
<i>R. Juwono, A. Prayitno</i>	

BAGIAN 6 PEDOMAN KLINIS

Bab 20 Pedoman Klinis	335
<i>CK Tan, M Aslam</i>	

BAGIAN 7 APPENDIKS

Appendiks 1 Singkatan dan Terminologi medis	359
<i>R. Juwono, CK Tan, Gunawan K</i>	

Appendiks 2 PIOLK Universitas Surabaya	373
<i>A Prayitno, CK Tan</i>	

Appendiks 3 Lampiran Bab 4	379
---	------------

Indeks	393
---------------------	------------

REAKSI OBAT YANG TIDAK DIKEHENDAKI

M.S.Prest, F.C.Kristianto, C.K. Tan

Hal penting

- Tingkat morbiditas dan mortalitas yang terjadi karena obat banyak disebabkan oleh reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD). Efek seperti ini juga dapat meningkatkan biaya perawatan kesehatan secara bermakna.
- Organisasi kesehatan dunia (WHO) mendefinisikan ROTD sebagai "respon terhadap suatu obat yang berbahaya dan tidak diharapkan serta terjadi pada dosis lazim dan dipakai oleh manusia untuk tujuan profilaksis, diagnosis maupun terapi".
- Terdapat dua macam golongan ROTD, tipe A (augmented) dan tipe B (bizarre). Tipe A terkait dengan aksi farmakologis obat, tergantung dosis yang digunakan dan umumnya dapat diramalkan. Tingkat morbiditas reaksi tipe ini sangat tinggi, meskipun jarang mematikan. Tipe B tidak terkait dengan aksi farmakologis obat yang telah diketahui. Meskipun jarang terjadi dibandingkan tipe A, namun umumnya lebih parah atau bahkan fatal.
- Keberhasilan dalam mendeteksi adanya ROTD merupakan tugas penting seorang farmasis. Hal ini dibantu melalui pengetahuan yang menyeluruh tentang faktor-faktor yang mempengaruhinya, seperti usia dan polifarmasi, bersamaan dengan kriteria lainnya yang relevan termasuk waktu, dosis, dan pengalaman klinis.
- Farmasis mempunyai peran penting sekali dalam mencegah dan menangani ROTD. Partisipasinya dalam pelaporan ROTD secara spontan menjadikan farmasis sebagai penentu dalam pengawasan keamanan obat.

PENDAHULUAN

Reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) sering kali menyebabkan hambatan-hambatan dalam pelaksanaan layanan kesehatan (*health care*). Morbiditas dan mortalitas karena penggunaan obat merupakan masalah nyata yang sedang dihadapi farmasis klinis saat ini. Telah diperkirakan bahwa 41% pasien yang menggunakan obat-obat yang diresepkan pertama kali akan mengalami reaksi efek samping obat.

Kepedulian akan hal ini sebenarnya telah ada sejak berabad-abad yang lalu. Hippocrates, pada tahun 400 SM, telah mengingatkan bahwa adanya bahaya yang menyertai banyak obat-obatan dan sebaiknya obat-obatan tidak diresepkan kecuali kalau pasien telah diperiksa

secara lengkap. Bagaimanapun penyelidikan terhadap ROTD tidak menjadi biasa hingga abad ke-20.

Pada tahun 1956 dipasarkanlah obat talidomid, dalam naskah-naskah promosinya dicantumkan bahwa talidomid diklaim sebagai obat 'yang sangat aman'. Lima tahun kemudian obat tersebut ditarik dari pasaran dan lebih dari 8000 bayi di 46 negara telah lahir dengan kecacatan. Kasus tragis ini telah berperan sebagai pemicu di dalam pendirian lembaga-lembaga pengawas obat-obatan di seluruh dunia. Di antara lembaga-lembaga tersebut yang pertama didirikan adalah *Medicines Control Agency* (MCA) di Inggris, *Food and Drugs Administration* (FDA) di Amerika Serikat dan kemudian termasuk Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) di Indonesia. Tujuan utama organisasi-organisasi ini adalah untuk mengevaluasi secara terus-menerus semua obat baru yang belum beredar maupun yang sudah beredar di masyarakat.

Namun, selengkap apa pun metode yang digunakan untuk mengevaluasi obat yang beredar, lembaga-lembaga ini tidak dapat mencegah setiap kejadian ROTD. Uji klinis (*clinical trials*) yang dilakukan sebelum obat-obatan beredar sering kali masih mempunyai kekurangan-kekurangan di dalam ukuran, masa uji dan populasi pasiennya yang tidak mengungkapkan semua kemungkinan reaksi efek samping suatu obat. Oleh karena itu, tenaga kesehatan (dokter, apoteker, perawat) mempunyai peranan penting dalam pencegahan dan penanganan ROTD di dalam praktik sehari-hari.

DEFINISI

Organisasi kesehatan dunia (WHO) telah mendefinisikan ROTD sebagai "respon terhadap suatu obat yang berbahaya dan tidak diharapkan serta terjadi pada dosis lazim yang dipakai oleh manusia untuk tujuan profilaksis, diagnosis maupun terapi".

Perlu digarisbawahi bahwa ROTD terjadi pada dosis normal, bukan karena kelebihan dosis ataupun toksisitas, maupun penyalahgunaan obat.

PENGGOLONGAN

Reaksi obat yang tidak diinginkan pada umumnya dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu reaksi tipe A dan tipe B. Reaksi tipe A (*augmented*) merupakan reaksi yang muncul secara berlebihan di mana reaksi ini terkait dengan dosis obat yang diminum. Sedangkan reaksi tipe B (*bizarre*) merupakan reaksi yang aneh dan tidak terkait sama sekali dengan dosis. Ciri-ciri ROTD tipe A dan tipe B dapat dilihat pada tabel 7.1.

Reaksi tipe A

Reaksi tipe A merupakan aksi farmakologis yang normal tetapi meningkat. Reaksi ini kemudian dapat dibagi lagi menjadi reaksi yang dihasilkan dari aksi farmakologis primer atau sekunder. Bradikardi karena pemakaian penghambat adrenoseptor beta (*beta blocker*) adalah

Tabel 7.1 Ciri-ciri reaksi ROTD

TIPE A	TIPE B
● Dapat diramalkan (dari pengetahuan farmakologinya)	● Tidak dapat diramalkan (dari pengetahuan farmakologinya)
● Tergantung dosis	● Jarang tergantung dosis
● Morbiditas tinggi	● Morbiditas rendah
● Mortalitas rendah	● Mortalitas tinggi
● Dapat ditangani dengan pengurangan dosis	● Dapat ditangani hanya dengan penghentian pengobatan
● Angka kejadian tinggi	● Angka kejadian rendah

contoh reaksi karena aksi farmakologis primer, sedangkan timbulnya mulut kering karena pemakaian antidepresi trisiklik merupakan contoh aksi farmakologis sekunder yang disebabkan aktivitas antimuskarinik.

Reaksi tipe A umumnya dapat diramalkan dari farmakologi obat yang telah diketahui. Reaksi ini umumnya tergantung pada dosis. Frekuensi terjadinya cukup sering, namun jarang sekali menimbulkan efek yang serius. Melalui pengurangan dosis biasanya sudah dapat menghilangkan ROTD. Karena reaksi ini sering terjadi maka ROTD tersebut juga sering dijumpai selama masa uji klinis. Namun adanya efek yang tertunda maka beberapa reaksi tidak akan muncul sampai berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun setelah dipasarkan. Hal ini terjadi dengan ROTD yang muncul pada pemakaian jangka panjang kontrasepsi kombinasi oral.

Reaksi tipe B

Keanehan yang terjadi pada reaksi tipe B ini tidak berhubungan dengan farmakologi obat pada umumnya, misalkan hemolisis dengan metildopa atau trombositopenia dengan penghambat ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors*). Reaksi ini terjadi tanpa terkait dengan dosis, namun berkaitan dengan sistem metabolisme obat dan sistem imun tubuh penderita. Reaksi ini lebih jarang terjadi dibandingkan reaksi tipe A, namun sering kali menimbulkan efek yang lebih serius dan bahkan mematikan. Reaksi seperti ini sangat sulit untuk bisa diramalkan dan hanya terjadi pada individu yang rentan terhadap reaksi tersebut. Kebanyakan informasi yang ada didapatkan dari kegiatan '*pharmacovigilance*.'

Contoh yang umum terjadi adalah syok anafilaksis setelah pemakaian antibiotika. Contoh lainnya adalah hipertermia ganas setelah pemberian anestesi, anemia aplastik karena pemakaian kloramfenikol.

Reaksi tipe B ini hanya bisa diatasi dengan jalan menghentikan pemberian obat kepada pasiennya.

EPIDEMIOLOGI

Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengamati kejadian ROTD pada pasien yang menjalani pengobatan. Secara rata-rata telah ditemukan bahwa 5% pasien yang masuk rumah sakit adalah karena ROTD. Di samping itu pada pasien yang dirawat di rumah sakit, 10-20% di antaranya mengalami ROTD selama menjalani perawatan. Akibat dari mengalami ROTD tersebut maka sekitar 50% dari pasien ini akan tinggal lebih lama di rumah sakit.

Namun sangat sulit untuk memperkirakan secara tepat kejadian yang benar-benar merupakan ROTD. Hal ini disebabkan adanya perbedaan dalam pendeteksian dan pemantauannya serta adanya efek-efek subyektif seperti mual dan sakit kepala.

IDENTIFIKASI ROTD

Hal yang perlu diperhatikan dalam mengidentifikasi ROTD ini adalah bahwa sering kali sulit untuk membuktikan suatu obat mempunyai hubungan penyebab dengan gejala yang dialami pasien. Sering kali ROTD tampak seperti penyakit yang lain dan banyak gejala yang terkait dengan ROTD muncul pada pasien yang sehat. Namun adanya dugaan bahwa suatu obat menyebabkan ROTD telah cukup untuk melakukan suatu tindakan.

Beberapa pasien mungkin dapat membedakan sendiri suatu ROTD dari gejala-gejala lain yang mereka alami. Namun di dalam mengidentifikasi apakah suatu gejala itu termasuk ROTD atau bukan merupakan keterampilan yang perlu dimiliki oleh farmasis. Kumpulan beberapa informasi yang relevan berkaitan dengan gejala tersebut penting untuk mengambil kesimpulan yang tepat. Bagian berikut ini akan mempertimbangkan informasi apa yang diperlukan dan bagaimana menggunakannya dalam mengembangkan sebuah kesimpulan tentang gejala yang tampak.

Faktor-faktor yang mempengaruhi ROTD

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan yaitu: polifarmasi, jenis kelamin, kondisi penyakit yang diderita, usia, ras, dan polimorfisma genetika.

Polifarmasi

Kejadian-kejadian ROTD tampaknya muncul secara eksponensial jika jumlah obat yang digunakan juga bertambah banyak. Peresepan (*prescribing*) semacam ini sering terjadi pada penderita lanjut usia atau pada penderita yang mengalami beberapa penyakit sekaligus. Kedua kelompok penderita ini sangat berisiko untuk mengalami ROTD tertentu.

Jenis Kelamin

Reaksi obat yang tidak dikehendaki lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Namun belum ada penjelasan tentang mengapa hal ini bisa terjadi. Contoh dalam praktik dapat dilihat bahwa wanita lebih cenderung mengalami ROTD akibat digoksin, kaptopril,

dan heparin. Di samping itu wanita lebih mudah mengalami kelainan sel darah (*blood dyscrasias*) bila menggunakan fenilbutazon dan kloramfenikol.

Kondisi penyakit yang diderita

Adanya penyakit lain yang menyertai dapat mempengaruhi respons obat dan munculnya ROTD secara bermakna melalui perubahan proses farmakokinetika atau kepekaan jaringan.

Penderita yang mengalami gangguan fungsi ginjal dan hati akan mengalami risiko ROTD yang lebih tinggi dari obat-obat yang dieliminasi melalui rute ini. Keadaan hamil dan melahirkan sering kali juga mempengaruhi respon obat. Penyakit lain juga mempengaruhi penderita terhadap terjadinya ROTD, misalnya penderita yang positif mengidap HIV atau AIDS yang menggunakan kotrimoksazol. Penderita yang berada dalam keadaan sakit kritis juga akan berbeda dalam menanggapi obat yang ada dalam tubuhnya.

Usia

Pasien lanjut usia akan lebih sering mengalami ROTD dibandingkan pasien yang lebih muda. Hal ini dimungkinkan antara lain karena pasien lanjut usia lebih sering mendapatkan terapi obat. Namun, hal ini bukanlah satu-satunya penyebab. Faktor lain yang mempengaruhi terjadinya ROTD pada lanjut usia adalah perubahan farmakokinetika: absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat, yang faktor-faktor tersebut sangat tergantung pada kondisi organ-organ tubuh penderita (lihat Bab "Penggunaan Obat pada Lanjut Usia").

Neonatus, khususnya yang prematur, juga berisiko lebih tinggi untuk mengalami ROTD. Pada tahap neonatus ini enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme dan distribusi obat masih belum berkembang sempurna (lihat Bab "Penggunaan Obat pada anak-anak"). Oleh karena itu obat-obat dengan indeks terapi sempit perlu digunakan dengan lebih berhati-hati. Obat-obat lain yang berbahaya bagi neonatus termasuk morfin, kloramfenikol, golongan barbiturat, dan sulfonamida.

Ras dan polimorfisa genetik

Banyak ROTD yang semula diduga sebagai ROTD tipe B ternyata disebabkan faktor genetik. Perbedaan ras dan genetik mungkin dapat mempengaruhi proses pengobatan di dalam tubuh. Sebagai contoh, perbedaan secara genetik tampak dalam laju metabolisme pada banyak obat sehingga meskipun obat diberikan dengan dosis yang sama dalam mg/kg akan menghasilkan variasi kadar yang sangat besar di dalam plasma pada pasien yang berbeda.

Beberapa jenis ras juga akan mempunyai risiko untuk mengalami ROTD yang lebih besar dibanding dengan ras yang lain. Misalnya orang Amerika (yang berasal dari Afrika) dan orang Mediteranean mempunyai risiko terjadinya hemolisis yang lebih tinggi bila menggunakan obat-obatan golongan sulfon (misalnya dapson), 4-kuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, asam nalidiksik), antimalaria (primakuin, kuinin) dan aspirin. Hal ini disebabkan lebih banyak orang dari golongan ras tersebut mengalami defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).

KRITERIA UNTUK MENGIDENTIFIKASI ROTD

Begitu ada gejala yang diduga sebagai ROTD, rincian tentang pengobatan pasien perlu juga dimiliki termasuk obat bebas dan obat bebas terbatas (*over-the-counter*) serta obat tradisional, jadi tidak hanya obat-obatan yang diresepkan oleh dokter saja. Ketika menanggapi gejala yang disampaikan oleh pasien terdapat beberapa hal yang dapat ditanyakan dengan tujuan untuk mengidentifikasi apakah terdapat reaksi yang berkaitan dengan kemungkinan adanya ROTD. Hal-hal tersebut adalah waktu, dosis, sifat permasalahan, pengalaman, penghentian/keterulangan.

Waktu

Kapan kejadian ROTD tersebut muncul? Apakah terjadi sesaat setelah minum obat ataukah berselang dalam waktu yang lama? Apakah reaksi tersebut terkait dengan pemakaian obat?

Relatif mudah untuk mengenali suatu ROTD yang terjadi segera setelah pemakaian obat. Namun, bila telah berlangsung beberapa minggu, hubungan antara suatu obat dan ROTD menjadi lebih sulit ditentukan. Banyak reaksi terjadi di awal masa pengobatan, misalnya anafilaksis, reaksi yang terjadi karena kecacatan enzim genetik, bahkan terjadi pada pemberian dosis pertama. Kemungkinan lain, suatu reaksi penting dapat berkembang dengan tanpa diduga dan berbahaya dalam periode pengobatan yang panjang (misal katarak yang disebabkan kortikosteroid, fibrosis retroperitoneal dari metisergid). Reaksi lainnya (misal peritonitis sklerosing karena pemakaian praktolol) hanya akan muncul dalam waktu yang lama setelah pemakaian obat dihentikan. Beberapa reaksi (misal kanker, retinopati klorokuin dan fibrosis retroperitoneal) dapat muncul beberapa bulan atau tahun setelah terpapar obat.

Pada beberapa kasus, dimungkinkan bahwa timbulnya ROTD terjadi setelah pemakaian obat tersebut dihentikan, seperti pada gejala putus obat benzodiazepin (*benzodiazepine withdrawal syndrome*). Gejala putus obat ini dapat terjadi setiap saat sampai dengan tiga minggu setelah penghentian benzodiazepin bermasa kerja lama (*long acting*), namun bisa juga terjadi beberapa jam bila menggunakan benzodiazepin bermasa kerja singkat (*short acting*). Gejala putus obat ditandai dengan insomnia, ansietas, kehilangan nafsu makan dan penurunan berat badan, tremor, berkeringat, telinga mendengung dan gangguan persepsi. Beberapa gejala dapat berlangsung sampai beberapa minggu atau bulan setelah penghentian benzodiazepin.

Dosis

Apakah dosis yang diberikan kepada pasien dengan kondisi tertentu terlalu besar? Dalam hal ini sebagai contoh adalah pasien lanjut usia yang mengalami gangguan eliminasi obat.

Dapat juga terjadi bahwa pemakaian obat yang kedua akan meningkatkan kadar obat pertama di dalam darah, misalnya pada teofilin yang dipakai bersama dengan simetidin, yang merupakan penghambat enzim. Metabolisme teofilin akan dihambat oleh simetidin sehingga kadar teofilin dalam darah akan meningkat dan akhirnya muncul ROTD yang disebabkan oleh teofilin.

Sifat permasalahan

Apakah ciri-ciri reaksi yang diduga sebagai ROTD tersebut sama dengan sifat farmakologi obatnya? Hal ini akan membantu kita di dalam mengidentifikasi sebagai ROTD tipe A.

Pengalaman

Apakah reaksi yang muncul tersebut mirip dengan reaksi yang pernah dilaporkan di pustaka? Pustaka yang dapat dijadikan sebagai acuan antara lain *Meyler's Side Effects of Drugs*, *British National Formulary*, *Martindale: The Drug Complete Reference*, *AHFS Drug Information*.

Tentu saja tidak semua ROTD akan tercatat dalam pustaka dan sangat dimungkinkan akan muncul suatu reaksi yang baru atau belum dilaporkan. Oleh karena itu sebagai seorang farmasis anda harus siap untuk menghadapi dan mengatasinya bila terjadi dalam praktik. Di samping itu bila dijumpai suatu ROTD yang baru muncul atau ROTD berkaitan dengan obat yang baru dipasarkan diharapkan untuk dilaporkan kepada lembaga yang terkait, seperti Badan POM (Badan Pengawas Obat dan Makanan).

Selain itu penting juga untuk memperhatikan tempat-tempat yang sering mengalami ROTD. Sejumlah gambar telah tersedia sebagai panduan cepat untuk melihat lokasi terjadinya ROTD dan obat-obatan yang menjadi penyebabnya, Gambar 7.1 dan Gambar 7.2 (CPPE 2000).

Penghentian / Keterulangan ('dechallenge / rechallenge')

Apa yang terjadi apabila pemakaian obat dihentikan? Bagaimana jika di suatu hari kelak obat yang menimbulkan ROTD tersebut digunakan kembali, apakah reaksinya muncul kembali?

Apabila gejala ROTD berhenti setelah pemakaian obat dihentikan dan terjadi kembali pada pemakaian obat berikutnya, maka dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan penyebab timbulnya ROTD tersebut. Namun, tidak semua ROTD akan berhenti seketika setelah pemakaian obat dihentikan dan beberapa reaksi mungkin tidak dapat berubah (*irreversible*).

MENGGUNAKAN INFORMASI UNTUK MENGIDENTIFIKASI ROTD

Setelah informasi-informasi tersebut di atas terkumpul, maka diperlukan suatu metode yang rasional untuk dapat menetapkan suatu kesimpulan tentang kemungkinan adanya suatu reaksi obat yang tidak dikehendaki. Salah satu pendekatan yang sistematis adalah dengan menggunakan algoritma. Terdapat banyak algoritma yang dapat dipakai, antara lain adalah algoritma yang dipakai oleh *Food and Drug Administration* di Amerika Serikat seperti terlihat pada gambar 7.3.

Berdasarkan gambar 7.3 tersebut, jika terdapat lebih dari satu obat yang diminum, maka perlu diperiksa setiap obat tersebut melalui algoritma ini. Jika hasil pemeriksaan algoritma tersebut didapatkan lebih dari satu obat yang menunjukkan kemungkinan penyebab maka setiap obat perlu dipertimbangkan untuk menjadi penyebabnya.

Sebagai contoh dalam menggunakan algoritma di atas, misalkan seorang pasien mengeluh tentang dispepsia. Pasien tersebut telah minum ibuprofen selama setahun dan gejala dispepsia hanya muncul setelah ibuprofen diminum. Dimulai dari pertanyaan yang pertama pada algoritma, tampak bahwa gejala yang muncul terkait dengan waktu pemakaian obat. Kedua, pada saat pengobatan dihentikan gejalanya juga hilang. Ketiga, gejalanya berkurang pada masa penghentian pemakaian obat.

Dari tahap keempat dan kelima dapat dipastikan bahwa gejala muncul kembali pada penggunaan obat selanjutnya. Dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan penyebab yang sangat tinggi antara pemakaian obat dan gejala yang muncul.

PENCEGAHAN DAN PENATALAKSANAAN ROTD

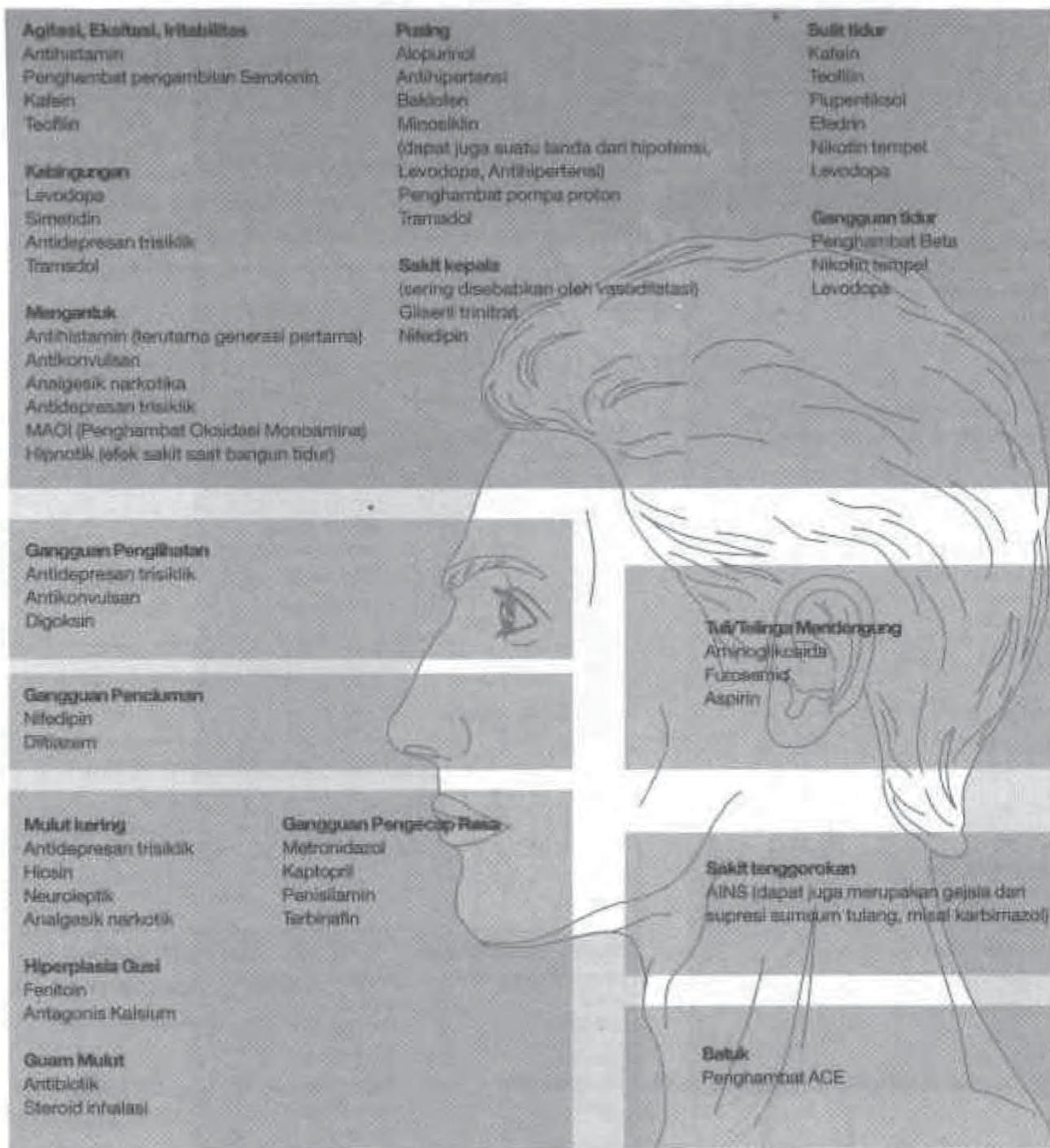
Farmasis mempunyai kesempatan yang baik untuk meningkatkan layanan kefarmasian terhadap pasiennya melalui pencegahan dan penanganan ROTD. Berkurangnya kejadian dan tingkat keparahan ROTD juga mengurangi biaya pengobatan dan perawatan. Reaksi obat yang tidak dikehendaki menyebabkan masuknya pasien ke rumah sakit dalam jumlah yang berarti. Suatu laporan penelitian memberikan data bahwa 50% pasien yang mengalami ROTD di rumah sakit akan dirawat lebih lama. Biaya yang ditimbulkan juga cukup bermakna.

1. Pencegahan ROTD

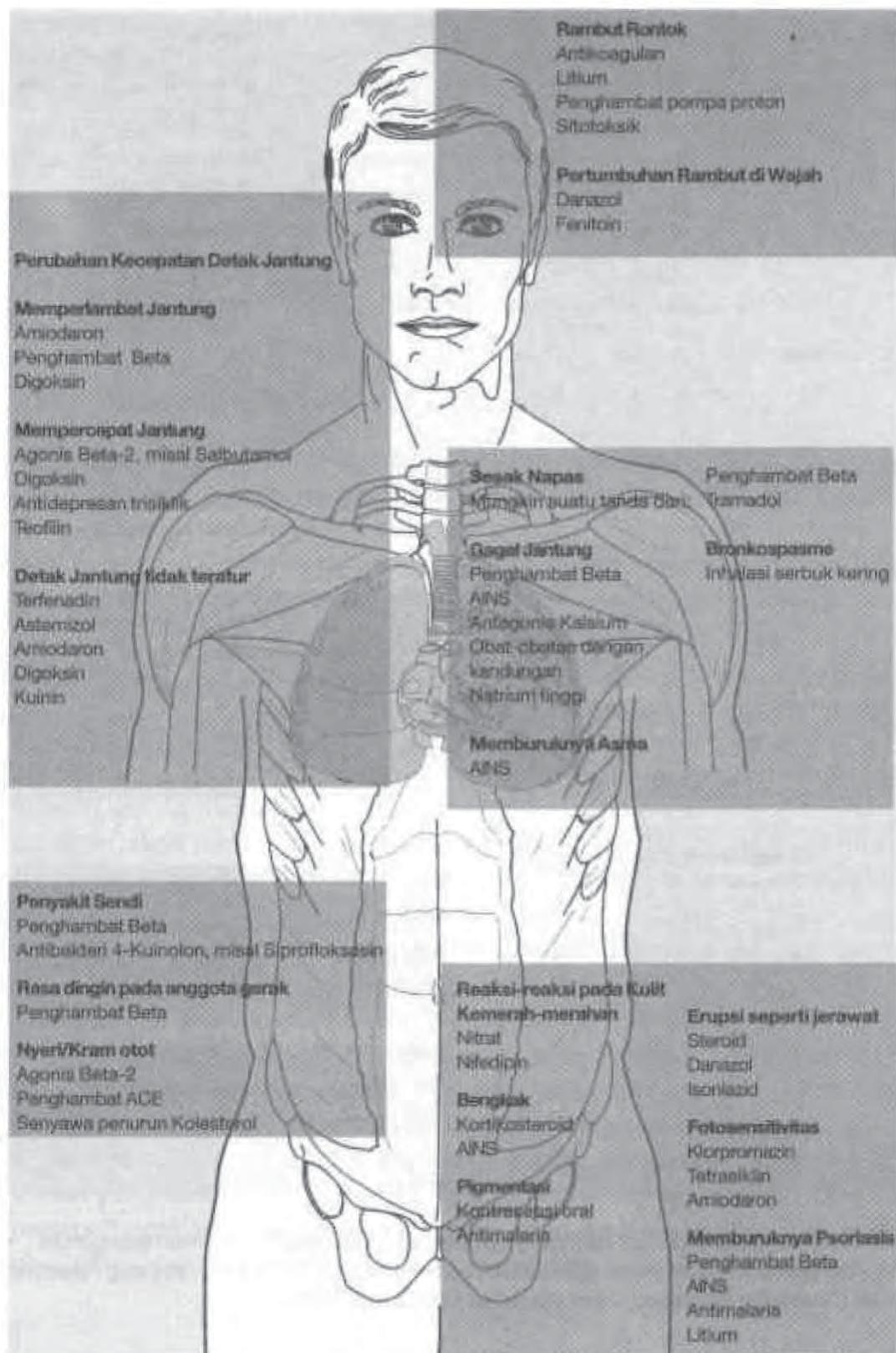
Sebagai tenaga profesional terakhir sebelum obat diserahkan kepada pasien, sangatlah jelas bahwa farmasis mempunyai peranan yang penting dalam mencegah terjadinya ROTD. Untuk itu diperlukan suatu pendekatan yang dapat dipakai untuk memeriksa secara teliti resep obat yang akan digunakan pasien serta bagaimana farmasis dapat menanggapi gejala-gejala yang dikeluhkan pasien. Di dalam tabel 7.2 ditampilkan suatu proses pemeriksaan resep secara sederhana dan setiap farmasis diharapkan dapat mengikuti prosedur tersebut. Format dan isinya dapat berbeda, namun prinsip prosedur yang sistematis dan teliti harus diikuti untuk memaksimalkan standar profesional.

Di samping itu diperlukan juga diskusi dengan tenaga kesehatan yang lain serta partisipasi pasien, karena keterlibatan mereka akan sangat membantu dalam mencapai tujuan dalam memberikan layanan kefarmasian yang bermutu.

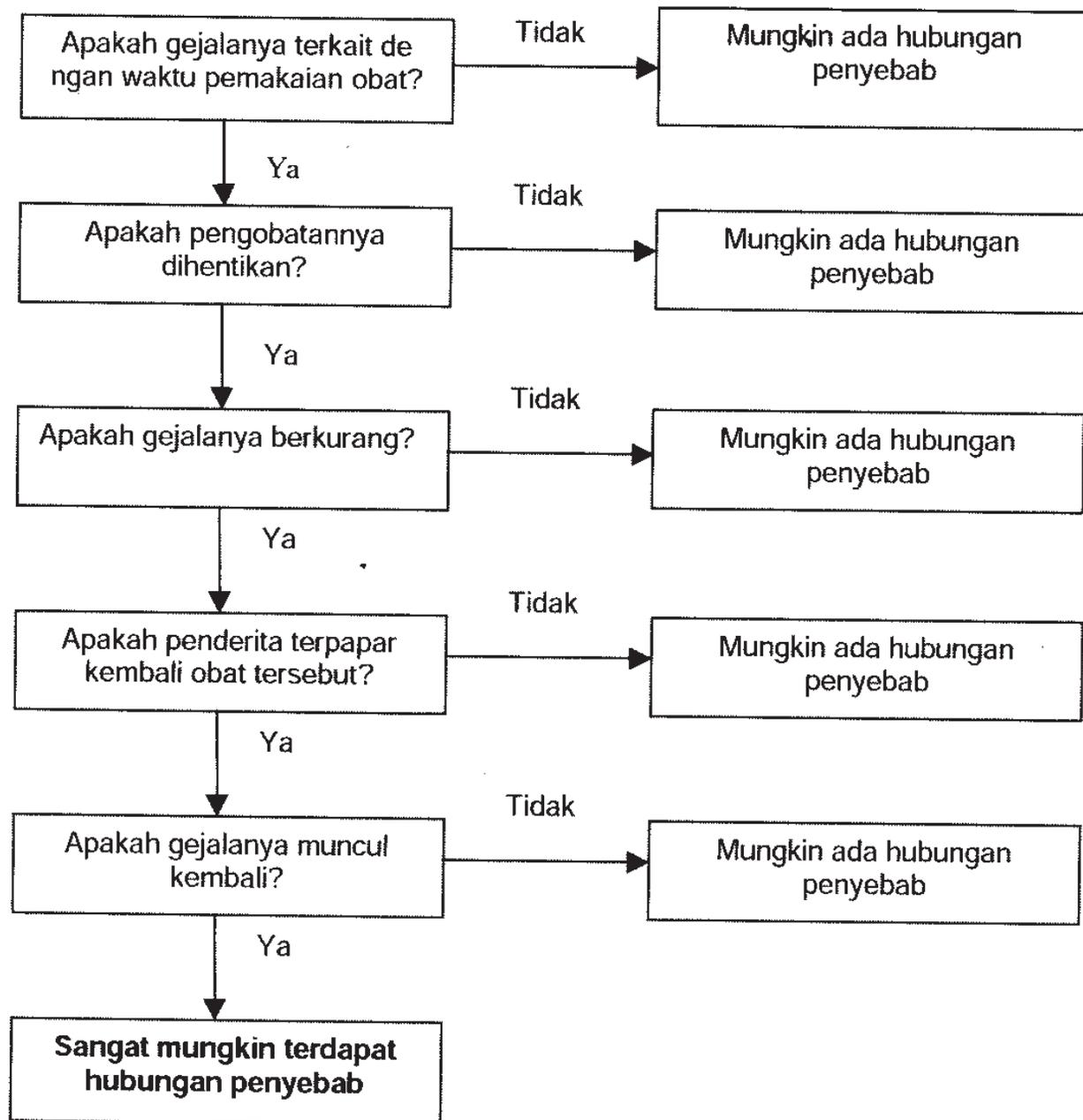
Sebagai salah satu contoh dalam mencegah terjadinya ROTD adalah menghentikan pemberian penghambat adrenoseptor-beta (*beta blocker*) bagi penderita asma karena dapat memperburuk asmanya atau memberikan konseling agar pasien yang menggunakan obat-obat AINS agar diminum setelah makan untuk mencegah iritasi pada saluran cerna.



Gambar 7.1 Reaksi obat yang tidak diinginkan yang tampak sebagai gejala yang mempengaruhi SSP, telinga, hidung, tenggorokan dan mata. (dikutip dan diterjemahkan dari *Adverse Drug Reaction* yang diterbitkan oleh *Centre for Pharmacy Postgraduate Education 2000*).



Gambar 7.2 Reaksi obat yang tidak diinginkan yang tampak sebagai gejala yang mempengaruhi pernapasan, kardiovaskuler, sistem otot skelet serta kulit. (dikutip dan diterjemahkan dari *Adverse Drug Reaction* yang diterbitkan oleh Centre for Pharmacy Postgraduate Education 2000).



Gambar 7.3 Algoritma yang dipakai oleh Farmasis *Food and Drug Administration AS* untuk mengidentifikasi ROTD.

Tabel 7.2 Model Pemeriksaan Resep

- Memeriksa keabsahan resep
- Peninjauan resep – status penyakit
- Adakah obat-obat yang memerlukan perhatian khusus?
- Apakah obat sesuai dengan kelompok pasien ini?
- Masalah klinis – kemungkinan terjadinya ROTD, interaksi
- Diskusi dengan dokter atau tenaga kesehatan lainnya
- Diskusi dengan pasien

British National Formulary mendeskripsikan beberapa cara mencegah reaksi yang tidak diinginkan:

- i. Jangan menggunakan obat bila tidak diindikasikan dengan jelas. Jika pasien sedang hamil, jangan gunakan obat kecuali benar-benar diperlukan.
- ii. Alergi dan idiosinkrasi merupakan penyebab penting ROTD. Tanyakan apakah pasien pernah mengalami reaksi sebelumnya.
- iii. Tanyakan jika pasien sedang menggunakan obat-obatan lainnya termasuk obat yang dipakai sebagai swamedikasi; hal ini dapat menimbulkan interaksi obat.
- iv. Usia dan penyakit hati atau ginjal dapat mengubah metabolisme dan ekskresi obat, sehingga dosis yang lebih kecil diperlukan. Faktor genetik mungkin juga berpengaruh pada variasi dalam metabolisme, khususnya isoniazid dan antidepresan trisiklis.
- v. Resepkan obat sesedikit mungkin dan berikan petunjuk yang jelas kepada pasien lanjut usia dan pasien yang kurang memahami petunjuk yang rumit.
- vi. Jika memungkinkan gunakan obat yang sudah dikenal. Dengan menggunakan suatu obat baru perlu waspada akan timbulnya ROTD atau kejadian yang tidak diharapkan.
- vii. Jika kemungkinan terjadinya ROTD yang serius, pasien perlu diperingatkan.

2. Penanganan ROTD

Keterbatasan uji klinis dalam kaitannya dengan deteksi ROTD telah didiskusikan secara singkat pada bagian pendahuluan dalam bab ini. Oleh karena itu diperlukan suatu pengawasan obat setelah dipasarkan (*post marketing surveillance*). Terdapat beberapa metode yang bisa digunakan untuk melakukan *post marketing surveillance*, antara lain laporan kasus, penelitian kohort, dan penelitian kasus-kontrol.

Laporan kasus pada reaksi tunggal dapat dipakai untuk memperingatkan tenaga kesehatan terhadap ROTD yang serius, misalnya sindroma okulomukokutaneus yang ditimbulkan oleh praktolol. Selain itu juga menimbulkan sindroma praktolol yang ditandai dengan timbulnya gatal-gatal seperti psoriasis, mata kering, fibrinous peritonitis, dan sindroma yang menyerupai lupus. Akhirnya obat golongan beta blocker ini ditarik dari pasaran.

Penelitian kohort merupakan investigasi longitudinal dengan membandingkan kelompok pasien yang menggunakan obat dan kelompok yang tidak menggunakan obat tertentu.

Perbandingan angka kejadian pada kelompok yang menggunakan dengan kelompok yang tidak menggunakan obat akan memberikan perkiraan risiko terjadinya ROTD.

Metode penelitian kasus-kontrol dilakukan dengan membandingkan penggunaan obat pada pasien, baik yang disertai atau tanpa adanya status penyakit yang spesifik. Namun, di antara metode-metode tersebut, pelaporan spontan (*spontaneous reporting*) merupakan metode yang paling terkait dengan fungsi farmasis.

PELAPORAN SPONTAN REAKSI OBAT YANG TIDAK DIINGINKAN

Sistem pelaporan spontan adalah sistem pelaporan formal yang dirancang untuk mencatat, mengolah, dan menganalisis terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan. Sistem ini pada umumnya dipakai untuk mengidentifikasi munculnya reaksi-reaksi yang baru muncul. Apabila hanya seorang saja yang mengamati suatu ROTD terkait dengan pemakaian obat tertentu, maka reaksi yang diamatinya tersebut bisa saja kurang dapat dipertimbangkan. Namun, jika beberapa pelapor melaporkan reaksi yang sama kepada suatu pusat yang menampung pelaporan ROTD, maka reaksi tersebut dapat dijadikan pertimbangan akan tingkat keseriusannya.

Terdapat beberapa alasan mengapa reaksi obat yang tidak diinginkan perlu dilaporkan, antara lain pada saat obat berada pada fase uji klinis, jumlah subyek yang dilibatkan dalam penelitian tersebut terlalu kecil dibandingkan dengan jumlah calon pemakai obat tersebut di kemudian hari setelah dipasarkan sehingga masih memungkinkan untuk timbulnya reaksi yang tidak terdeteksi selama uji klinis dilakukan. Sebagai subyek penelitian yang dilibatkan umumnya adalah subyek normal, sedangkan golongan-golongan tertentu seperti anak-anak, wanita hamil, lanjut usia, pasien dengan kondisi komplikasi tidak pernah dilibatkan dalam uji klinis tersebut. Di samping itu perlu juga diwaspadai munculnya ROTD yang tertunda setelah pemakaian obat.

Pelaporan spontan dapat dilakukan melalui beberapa cara, yaitu dilaporkan sebagai artikel dalam suatu jurnal, dilaporkan ke produsennya, dilaporkan secara nasional dengan dikoordinasi oleh suatu badan pemerintah atau dapat juga dilaporkan secara lokal di tiap-tiap rumah sakit. Di Indonesia telah dibuat metode pelaporan melalui formulir Monitoring Efek Samping Obat yang dikelola oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM).

Masalah klasik yang sering kali dihadapi dalam pelaporan spontan ini adalah rendahnya jumlah laporan kejadian ROTD yang terkumpul (*under reporting*). Di negara maju seperti Inggris, untuk reaksi yang serius hanya 10% saja yang dilaporkan kepada *Committee on Safety of Medicines* dan untuk ROTD yang ringan hanya 2 – 4% yang dilaporkan. Hal ini disebabkan sistem pelaporan yang dilakukan di Inggris (*'yellow card system'*) sukarela berdasarkan kesadaran tenaga kesehatan yang melaporkan. Pelaporan yang sukarela ini sama halnya yang terjadi di Indonesia. Masalah *under reporting* ini akan sangat kecil kemungkinan terjadinya di negara-negara yang mewajibkan melaporkan setiap ROTD yang dijumpai dalam praktik, seperti yang terjadi di Perancis, Norwegia dan Swedia.

Masalah *under reporting* ini menyebabkan tidak tersedianya data tentang jumlah pasien

sebenarnya yang mengalami reaksi tertentu, di samping itu juga tidak dapat diketahui jumlah pasien yang menggunakan atau telah terpapar suatu obat tertentu. Tanpa data tersebut maka akan sangat sulit untuk menentukan tingkat kejadian suatu reaksi yang diduga sebagai penyebab ROTD tersebut.

Untuk meminimalkan terjadinya *under reporting* tersebut dapat dilakukan sistem pelaporan lokal sebagai alternatif, terutama di rumah sakit. Sistem pelaporan ini sebaiknya dikordinir oleh farmasis yang bekerja di instalasi farmasi, namun akan lebih tepat lagi bila ditangani oleh farmasis yang bekerja di pusat informasi obat. Dengan sistem pelaporan secara lokal ini diharapkan agar tenaga kesehatan menjadi lebih terdorong untuk melaporkan ROTD yang dijumpai pada pasiennya. Metode yang dapat dipilih untuk melaporkan adalah dengan melalui formulir (Tabel 7.3) atau lewat jaringan telepon yang ada di rumah sakit tersebut.

Tabel 7.3 informasi yang perlu terdapat dalam formulir lokal

- Nama pasien
- Nomor rekam medik
- Ruangan dan nomor tempat tidur
- Obat yang diduga sebagai penyebab ROTD
- Rincian ROTD yang diduga
- Nama pelapor
- Status pelapor (dokter, farmasis, perawat, dll)
- Telepon, ekstension, radio panggil pelapor

Keuntungan sistem pelaporan lokal ini antara lain dapat memacu tenaga kesehatan yang ada di rumah sakit untuk selalu melaporkan ROTD, pelaksanaannya tidak terlalu rumit, berkesinambungan, hasil laporan dapat diolah untuk dievaluasi bagi kepentingan rumah sakit dan dapat dipublikasikan sebagai peringatan bagi tenaga kesehatan yang lainnya.

Untuk melaksanakan pelaporan lokal ini diperlukan beberapa perangkat, seperti formulir pelaporan bila menggunakan metode formulir, tim investigasi ROTD, tim penilai ROTD, laporan rutin. Di samping itu diperlukan adanya sosialisai dan komitmen untuk berlangsungnya sistem ini.

Di Inggris sekarang farmasis juga didorong untuk melaporkan kejadian ROTD yang diduga karena penggunaan obat, baik yang diresepkan maupun yang dibeli 'over-the-counter', baik obat konvensional maupun obat herbal atau tradisional.

KESIMPULAN

Reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) secara bermakna dapat menyebabkan terjadinya morbiditas dan mortalitas yang dipicu oleh obat dan farmasis punya peran yang penting dalam mengurangi masalah ini. Dengan bekal pengetahuan dan keahlian yang dimilikinya, farmasis merupakan tenaga kesehatan yang paling tepat untuk mencegah, mendeteksi dan

menangani ROTD pada pasien mereka. Pemeriksaan resep, merespon gejala-gejala serta pelaporan spontan reaksi yang diduga sebagai ROTD merupakan aktivitas-aktivitas yang farmasis sebaiknya terlibat. Keterlibatan farmasis dalam aktivitas tersebut akan dapat meningkatkan kualitas layanan kefarmasian serta menurunkan biaya layanan kesehatan.

STUDI KASUS

Kasus 7.1

Bapak PG baru-baru ini didiagnosis menderita penyakit parkinson. Ia telah meminum kapsul levodopa/benserazide (*Madopar*) 125mg sehari tiga kali selama 14 hari. Ia merasa sangat mual dan telah muntah sebanyak tiga kali selama beberapa hari terakhir. Gejala-gejala yang dirasakan bapak PG sangat menggangukannya sehingga ia bertanya kepada anda apakah ia boleh menghentikan pengobatan tersebut.

Pertanyaan

Anda menduga Bapak PG mengalami reaksi obat yang tidak diinginkan. Apa yang sebenarnya terjadi pada ROTD yang dialami Bapak PG dan tindakan apa yang akan anda sarankan pada dokter yang meresepkan obat tersebut?

Jawaban

Mual dan muntah sering terjadi sebagai ROTD pada terapi levodopa. Hal ini terjadi sebagai hasil pembentukan dopamin di perifer. Dapat disarankan agar obat digunakan setelah makan dan dokter disarankan juga untuk meresepkan obat antimuntah.

Dokternya kemudian menyarankan untuk memberi tablet proklorperazin untuk mengobati mualnya.

Pertanyaan

Bagaimana reaksi anda?

Jawaban

Proklorperazin dapat memperburuk gejala-gejala Parkinsonisme. Efek sampingnya meliputi gejala-gejala ekstrapiramidal dan penggunaan yang lama kadang-kadang menyebabkan *tardive dyskinesia*. Domperidon merupakan obat pilihan untuk mual dan muntah yang dipicu oleh levodopa.

Kasus 7.2

Ibu H sedang menderita sesak napas. Riwayat penyakitnya menunjukkan bahwa ia menderita asma dengan tingkat keparahan "sedang" dan baru-baru ini ia mendapatkan obat tetes mata yang mengandung timolol 0,25% untuk mengobati glaukoma simpleks kronis (*chronic simple glaucoma*). Obat lainnya adalah inhaler salbutamol 100mikrogram yang digunakan jika diperlukan saja.

Pertanyaan

Menurut anda, apakah penyebab timbulnya sesak napas tersebut?

Jawaban

Penghambat beta (*beta blocker*) dapat memperburuk kondisi asma dan efek ini dapat membahayakan. Seperti obat mata lain yang diberikan secara topikal, timolol dapat diserap secara sistemik dan ROTD yang tampak pada penghambat beta oral dapat terjadi. Hal ini dapat dimungkinkan karena obat tetes mata diresepkan oleh dokter yang berbeda dengan dokter yang meresepkan salbutamol sehingga memungkinkan timbulnya ROTD yang tidak dapat terdeteksi.

Pertanyaan

Tindakan apa yang akan anda lakukan?

Jawaban

Sarankan suatu obat alternatif kepada dokter untuk mengobati glaukoma yang dialami Ibu H tersebut. dorzolamid (*'Trusopt'*) dapat menjadi pilihan alternatif untuk glaukoma. Apabila terapi alternatif tersebut tidak berhasil mengendalikan gejala-gejalanya maka suatu *beta blocker* yang lebih kardioselektif seperti betaxolol (*betaxolol*) dapat dipakai dengan hati-hati. Senyawa-senyawa yang lebih kardioselektif memiliki efek menghalangi saluran napas yang lebih kecil meskipun tidak dapat hilang sama sekali dari efek tersebut.

KEPUSTAKAAN

Centre for Pharmacy Postgraduate Education 2000 Adverse drug reactions (ASRs). HMSO, London.

Martys CR 1979 ADRs to drugs in general practice. *BMJ* 2:1194-1197

McQueen EG 1976 Pharmacological basis of adverse drug reactions. In: Avery GS (ed.) *Drug Treatment. Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. ADIS Press, Sydney.

Pharmacy Update 2000 In the face of adversity. *Chemist and Druggist*, 1151

Roberts PI 1992 ADR monitoring and the community pharmacist. PhD thesis, University of Bradford, Bradford

WHO technical report series 1969 Geneva 425.5

BACAAN LANJUT

Davies D M 1991 Textbook of adverse drug reactions, 4th edn. Oxford Medical Publications, Oxford

Dukes MNG 1997 Meyler's side effects of drugs, 13th edn. Elsevier, Amsterdam

Walker R, Edwards C 1999 Clinical pharmacy and therapeutics, 2nd edn. Edinburgh, Churchill Livingstone

FARMASI KLINIS (*CLINICAL PHARMACY*)

Buku ini diterbitkan untuk memenuhi kebutuhan mendesak. Mortalitas dan morbiditas terkait dengan penggunaan obat di Indonesia mendapat sorotan serius yang tidak lepas dari perhatian masyarakat. Merupakan keyakinan penyunting dan setiap penyumbang naskah, bahwa seorang farmasis yang dilatih secara klinis dapat berperan banyak dalam peresepan rasional dan pengobatan yang berbasis bukti (*evidence-based medicine*). Untuk itu farmasis seharusnya menjadi dan dijadikan bagian integral dalam suatu tim multi-disiplin yang terdiri dari klinisi, farmasis dan perawat. Buku ini menekankan peranan farmasis sebagai orang yang ahli dalam hal obat untuk bertindak selaku pemberi saran/nasihat bagi semua anggota tim kesehatan dan yang paling penting bagi pasien sendiri.

Buku ini merupakan hasil kerja sama unik antara Farmasis Indonesia dan Farmasis Inggris serta Dokter.

Sasaran umum buku ini adalah untuk:

1. Meningkatkan pengetahuan dan keterampilan yang diperlukan untuk menyiapkan dan mengembangkan pelayanan farmasi klinis yang sesuai dengan kebutuhan Indonesia.
2. Mendorong pendekatan penyelesaian masalah dalam praktek farmasi.
3. Mempromosikan pengintegrasian dan penerapan pengetahuan kefarmasian, terapeutik dan klinis dalam pendekatan yang berorientasi pasien dalam praktek farmasi.

Oleh karena itu, buku ini diharapkan dapat menjangkau beberapa keterampilan dasar klinis. Praktisi farmasis (dan mahasiswa) dituntut untuk memiliki, mengembangkan dan mempraktekkan dalam aktivitas keseharian yang berorientasi pasien. Melalui teks, studi kasus, dan contoh latihan ditunjukkan kepada pembaca bagaimana keterampilan tersebut dapat diaplikasikan ke dalam situasi nyata yang dihadapi dalam bidang klinis. Harapan kami bahwa buku ini akan membantu farmasis Indonesia dan tenaga kesehatan profesional lainnya untuk menjaga keselamatan dan kesejahteraan pasien. Bagi dokter dan perawat, buku ini memberi informasi penting tentang kerja sama dan informasi apa yang dapat diperoleh untuk mengoptimalkan asuhan medis maupun asuhan keperawatan. Hal ini akan merupakan bantuan bagi peresepan rasional dan praktek pengobatan berbasis bukti. Buku ini, bagaimanapun, tidak hanya ditujukan sebagai buku rujukan khusus tetapi juga sebagai kunci pembuka menuju praktek farmasi klinis di Indonesia yang berorientasi pasien. Buku ini merupakan perangkat untuk mengajar keterampilan yang diperlukan bagi penyiapan pelayanan farmasi klinis.

Penerbit PT Elex Media Komputindo
Jl. Palmerah Selatan 22, Jakarta 10270
Telp. (021) 5483008, 5490888, 5480888
Ext. 3311 - 3318
Web Page: <http://www.elexmedia.co.id>

ISBN 979-20-4089-7



9 789732 040890



224030149