



PANDUAN PRAKTIKUM BLOK VI FARMAKOLOGI

Departemen Farmakologi dan Terapi



PANDUAN PRAKTIKUM BLOK VI FARMAKOLOGI

EDISI PERTAMA

2020



**DEPARTEMEN FARMAKOLOGI DAN TERAPI
FAKULTAS KEDOKTERAN - UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA**

TIM FARMAKOLOGI :

DR. Med. Abraham Simatupang, dr., M.Kes

DR. Mulyadi DS, dr.,M.Kes

Linggom Kurniaty,dr.,Sp.FK

Tjio Ie Wei dr.,Sp.FK

Hertina Silaban dr., M.Si

Romauli Lumban Tobing S.Si.,M.Farm.,Apt

Fransiska Sitompul, M.Farm., Apt

TIM PENYUSUN :

Hertina Silaban dr., M.Si

DR. Med. Abraham Simatupang, dr., M.Kes

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan kelimpahan kepada kita sehingga kami dapat menyusun Buku Panduan Praktikum Farmakologi untuk mahasiswa kedokteran.

Buku Panduan Praktikum ini berisi penetapan dosis/ kadar yang dapat menyebabkan toksisitas akut (LD_{50}), mekanisme kerja obat-obatan pada sistem saraf otonom, permasalahan obat (*drug related problem*) & efek samping obat yang sering ditemukan dalam pengobatan, interaksi obat baik secara farmasetika (inkompatibilitas), secara farmakodinamik maupun secara farmakokinetik, pemanfaatan TOGA (Taman Obat Keluarga) dalam pengobatan.

Adapun tujuan pembuatan buku ini adalah membantu mahasiswa kedokteran dalam mengerjakan setiap topik bahasan yang akan dikerjakan sesuai dengan prosedur yang baik dan benar.

Besar harapan kami, semoga buku ini dapat memberikan manfaat bagi mahasiswa kedokteran. Buku ini dinilai belum sempurna sehingga kami mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan buku ini di periode selanjutnya.

Terima kasih.

Jakarta, 17 Maret 2020

Tim Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
Edisi Cetakan	iii
Tim Penyusun	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	v
Tata Tertib	vi
Jadwal Praktikum	vii
Praktikum I Penetapan Toksisitas Akut	1
Praktikum II Farmakologi Susunan Saraf Otonom.....	15
Praktikum III Permasalahan Obat (<i>Drug Related Problem</i>) & Efek Samping Obat	23
Praktikum IV Interaksi Obat	59
Praktikum V Pemanfaatan TOGA (Taman Obat Keluarga).....	95
DAFTAR PUSTAKA	109

TATA TERTIB PRAKTIKUM

1. Praktikan (mahasiswa peserta praktikum) wajib hadir 10 menit sebelum acara praktikum berlangsung. Keterlambatan lebih dari 10 menit tidak diperkenankan mengikuti *pretest*. Praktikan tidak diperkenankan mengikuti praktikum apabila keterlambatan lebih dari 15 menit.
2. Praktikan diharuskan memakai jas praktikum berwarna putih yang bersih (sebelum memasuki laboratorium), alat pelindung berupa sarung tangan (*handscoon*) (pada saat praktikum).
3. Praktikan bekerja secara berkelompok sesuai pengelompokan yang telah ditentukan dan diharapkan proaktif untuk belajar.
4. Setiap kelompok praktikum di bagi menjadi kelompok kecil berdasarkan urutan presensi. Tiap-tiap kelompok kecil bekerja bersama-sama dalam satu meja untuk tiap pertemuan praktikum.
5. Praktikan diharuskan bekerja secara terencana, hati-hati dan teliti. Setelah selesai praktikum, alat-alat maupun bahan yang digunakan harus dikembalikan dalam kondisi bersih dan utuh. Semua praktikan bertanggung jawab terhadap kebersihan dan keamanan ruang praktikum, serta alat dan bahan yang digunakan.
6. Praktikan yang memecahkan, merusakkan dan atau menghilangkan alat diharuskan melapor ke dosen/ laboran jaga dan mengganti alat tersebut secepatnya. Praktikan yang merusakkan, memecahkan atau menghilangkan alat diwajibkan menuliskan pada log book (buku inventaris alat lab.) yang telah disediakan di lab. di bawah pengawasan dosen/ laboran.
7. Praktikan diharuskan menjaga kemurnian bahan-bahan yang dipakai dan menjauhkan segala macam kontaminan yang dapat mengganggu ke validan hasil praktikum.
8. Setelah selesai pelaksanaan dan pengamatan praktikum, praktikan wajib membuat data sementara (dalam laporan sementara yang akan dikoreksi oleh dosen/ laboran yang bertugas) yang digunakan dalam pembuatan Laporan Resmi pertemuan praktikum yang telah dilaksanakan.
9. Untuk mengikuti pertemuan praktikum minggu berikutnya diharuskan sudah menyerahkan Laporan Resmi dari pertemuan praktikum minggu sebelumnya. Bila pada saat itu tidak menyerahkan laporan, nilai laporan dianggap/ di nilai sama dengan **NOL**.
10. Bila praktikan berhalangan dan tidak dapat mengikuti acara praktikum yang menyebabkan nilai-nilainya kosong, maka nilai akhir adalah seluruh nilai yang ada dan kemudian dikonversi berdasar standar nilai yang telah ditetapkan.

Jadwal Praktikum Blok 6

Tanggal	Judul Praktikum	Penanggung Jawab Pelaksana
20 Mei 2020	Prak Far 1 LD 50	Tim Farmakologi
10 Juni 2020	Prak Far 2 Sistem Saraf Otonom	Tim Farmakologi
17 Juni 2020	Prak Far 3 Kasus Efek Samping Obat	Tim Farmakologi
24 Juni 2020	Prak Far 4 Kasus Interaksi Obat	Tim Farmakologi
1 Juli 2020	Prak Far 5 Pengenalan Pembuatan Simplisia & Efek simplisia tertentu pada penurunan gula darah	Tim Farmakologi

PRAKTIKUM I

Penetapan Toksisitas Akut

I. Tujuan

Setelah pelaksanaan praktikum mahasiswa harus dapat :

1. Menjelaskan apa yang dimaksud variasi biologik
2. Dapat menyebutkan faktor- faktor yang mempengaruhi/ menyebabkan variasi biologik
3. Menjelaskan prinsip cara penentuan LD 50 (*Letal Dose* 50) suatu obat dan arti hasil penentuan tersebut.
4. Mengetahui cara- cara penentuan perbandingan efek obat

II. Dasar Teori dan Prosedur Kerja

Sebelum percobaan toksisitas dilakukan, sebaiknya telah ada data mengenai identifikasi sifat obat, dan rencana penggunaannya. Data tersebut dapat digunakan untuk penuntun percobaan toksisitas yang akan dikerjakan untuk mengamati berbagai efek yang berhubungan dengan cara dan waktu pemberian suatu sediaan obat. Pengujian toksisitas biasanya dibagi menjadi tiga kelompok, antara lain :

1. Uji toksisitas akut

Dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam. Tujuan percobaan toksisitas akut untuk mencari efek toksis obat.

2. Uji toksisitas jangka pendek (subkronis)

Dilakukan dengan memberikan zat kimia tersebut berulang-ulang, biasanya setiap hari, atau lima kali seminggu selama jangka waktu kurang lebih 10% masa hidup hewan yaitu 3 bulan untuk tikus dan 1 atau 2 tahun untuk anjing. Namun, beberapa peneliti menggunakan jangka waktu yang lebih pendek, misalnya pemberian zat kimia selama 14 hari dan 28 hari.

3. Uji toksisitas jangka panjang (kronis)

Uji ini mencakup pemberian zat kimia secara berulang selama 3 – 6 bulan atau seumur hidup hewan, misalnya 18 bulan untuk mencit, 24 bulan untuk tikus, dan 7 – 10 tahun untuk anjing dan monyet. Percobaan kronis yang lebih dari 6 bulan di perpanjang, tidak akan bermanfaat, kecuali untuk percobaan karsinogenik. Tujuan percobaan toksisitas kronis untuk menguji keamanan obat. Penafsiran keamanan obat untuk manusia dapat dilakukan melalui serangkaian percobaan toksisitas terhadap hewan coba. Disebut “penafsiran” dikarenakan data dari hewan coba tidak dapat diekstrapolasikan begitu saja tanpa mempertimbangkan segala faktor yang membedakan antara hewan dan manusia.

Pendekatan penilaian keamanan obat dapat dilakukan dengan tahapan berikut :

1. Menentukan LD₅₀ (dosis letal median)
2. Melakukan percobaan toksisitas subkronis dan kronis untuk menentukan no effect level.
3. Melakukan percobaan karsinogenisitas, teratogenisitas, dan mutagenisitas yang merupakan bagian dari penapisan rutin mengenai keamanan.

LD₅₀ obat didefinisikan sebagai dosis tunggal suatu zat yang secara statistik diperkirakan akan membunuh 50% hewan percobaan. Percobaan ini juga dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak dan efek toksis spesifiknya, serta memberikan petunjuk tentang dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama.

Percobaan terbagi menjadi 3 bagian:

- A. Variasi biologik
- B. Penetapan toksisitas akut (LD₅₀) obat
- C. Penentuan perbandingan kekuatan obat anestesi umum.

A. Variasi Biologik

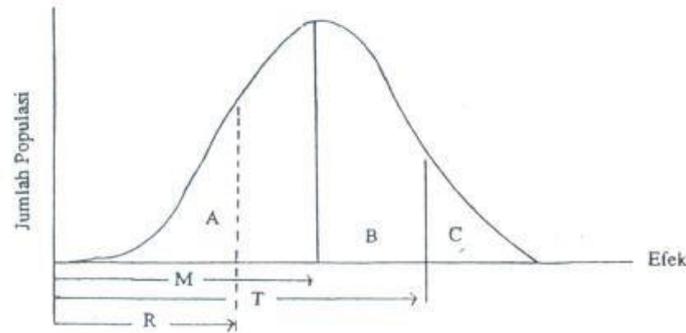
Besarnya suatu efek terapi maupun efek toksis yang disebabkan oleh suatu obat tergantung besarnya dosis yang diberikan. Satu dosis tertentu tidak memberikan efek yang sama besarnya jika diberikan pada suatu kelompok individu.

Selain itu besarnya efek yang ditimbulkan tidak selalu sama besarnya. Jika individu tersebut menerima dosis yang sama berulang kali. Pada kedua hal ini dikatakan bahwa besarnya efek menunjukkan variasi. Faktor- faktor yang dapat menimbulkan variasi efek ini adalah:

- Umur
- Jenis kelamin
- Spesies
- Keadaan patologi
- Lingkungan (suhu, kelembaban, cahaya, dll)

Bilamana faktor- faktor tersebut dipegang konstan pada percobaan- percobaan yang dilakukan berulang kali, maka adanya perbedaan dalam besarnya efek (semua efek yang diakibatkan oleh satu dosis yang sama) inilah yang disebut variasi biologik.

Variasi efek yang terlihat pada individu-individu sesudah pemberian suatu dosis tertentu dilukiskan dengan kurva distribusi normal, kurva ini didapat bila jumlah hewan percobaan yang digunakan cukup besar (beribu-ribu).



- A = Jumlah persentase populasi yang hiporeaktif
- B = Jumlah persentase populasi "normal"
- C = Jumlah persentase populasi yang hipereaktif

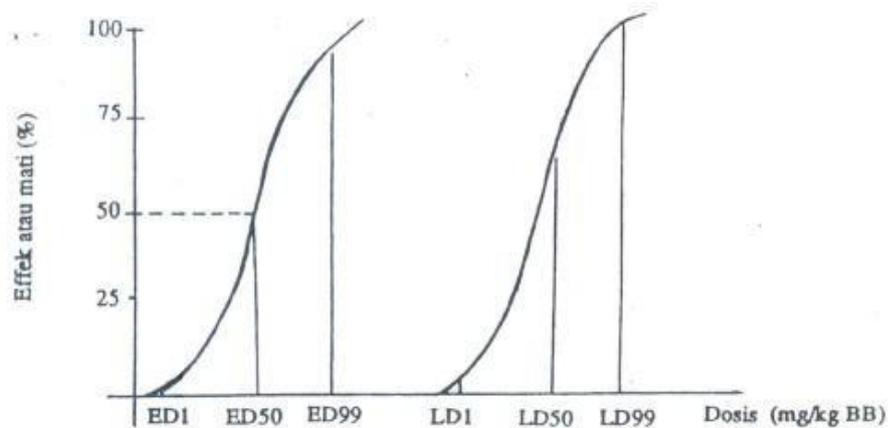
Gambar 1: Hubungan antara besarnya efek (misalnya penurunan tekanan sistolik) oleh suatu dosis terapi obat dan persentase populasi.

Dari gambar diatas, efek M merupakan efek yang tersering tampak dalam suatu populasi. Efek T yang lebih besar dari efek M dan efek R yang kurang dari efek M, terjadi kurang sering dari efek M. Individu- individu yang berada disisi kanan grafik (C) disebut individu yang hiper-reaktif. Sebaliknya kelompok yang berada di ujung kiri (A) disebut kelompok yang hiporeaktif. Dari grafik jelas terlihat bahwa sedikit individu yang tergolong hiper/hiporeaktif.

Jika efek dari suatu obat tidak dapat diukur (*all or none response*, misalnya efek mati atau kejang tentu tidak ada variasi dari efek itu. Dalam hal ini akan terlihat variasi dari dosis terkecil (minimal) yang dapat menimbulkan efek tersebut. Lukisan grafik variasi ini, sama dengan gambar 1, akan tetapi pada poros aksis dinyatakan dosis terkecil yang memberikan efek dan pada poros ordinat jumlah individu.

Jika efek itu adalah matinya hewan coba maka dosis terkecil itu disebut MDL (*minimal lethal dose*). Biasanya Minimum Dosis Letal (MDL) sukar ditentukan untuk tiap individu. Sebagai contoh, bila sekelompok hewan diberikan dosis 100 mg/kgBB, maka hewan yang memiliki MDL dibawah 100 mg/kgBB akan mati sedangkan hewan yang tergolong memiliki MDL diatas 100 mg/KgBB akan tetap hidup.

Hubungan antara dosis – dosis tertentu dan persentase hewan yang mengalami efek terapi (tertentu) atau kematian , menunjukkan grafik berbentuk sigmoid (S) (Gambar 2).



Gambar 2. Kurva sigmoid untuk efek letal dan terapi

Untuk menentukan keamanan/ efektivitas suatu obat, kita perlu mengetahui dosis toksis dan dosis efektif yang relative sedikit variasinya. Nilai yang sesuai untuk maksud tersebut ialah LD_{50} dan Effective Dose (ED_{50}). LD_{50} ialah dosis yang menyebabkan kematian pada 50% sekelompok hewan coba. Nilai ini paling sedikit variasinya. Sebaliknya LD_1 dan LD_{99} menunjukkan variasi dosis yang lebar sehingga tidak cocok untuk digunakan sebagai ukuran toksisitas akut. ED_{50} ialah dosis yang menyebabkan adanya efek obat pada 50% kelompok hewan coba (misalnya efek obat tidur).

Jika jarak antara ED_{50} dengan LD_{50} dari suatu obat besar maka obat itu kurang berbahaya dibandingkan dengan obat lain yang mempunyai jarak ED_{50} dan LD_{50} yang kecil. Jarak tersebut dinamakan *margin of safety*. Perbandingan antara LD_{50} dan ED_{50} disebut indeks terapi.

III. Rancangan Percobaan dalam Pemilihan Spesies Hewan Coba

Respon berbagai hewan percobaan terhadap uji toksisitas sangat berbeda, tetapi hewan percobaan yang lazim digunakan adalah salah satu galur (strain) tikus putih. Kadang-kadang digunakan mencit sebanyak satu – dua atau spesies yang lebih besar seperti anjing, babi, atau kera. Tikus putih yang digunakan biasanya berusia 2 – 3 bulan dengan bobot badan 180 – 200 gram. Tikus ini harus diaklimatisasi dalam laboratorium dan semuanya harus sehat. Untuk tujuan ini, ada yang menggunakan *Specific Pathogen Free (SPF)* sehingga terjamin kesehatannya. Tikus jantan dan betina sebaiknya dievaluasi terpisah karena kadang-kadang responsnya berbeda. Penggunaan hewan percobaan yang besar membawa konsekuensi biaya yang besar pula, namun tidak jarang diperlukan hewan yang lebih besar, misalnya anjing, babi, dan kera.

Penanganan Hewan Coba dan Dosis Obat

Perlu diperhatikan dalam percobaan yang menggunakan hewan coba tidak selalu diperoleh hasil yang tepat. Penangan yang tidak wajar terhadap hewan percobaan dapat memperbesar penyimpangan hasil percobaan. Perlakukan hewan percobaan secara benar.

Hewan percobaan yang paling banyak dipakai adalah mencit, tikus, marmot dan kelinci. Penanganan hewan percobaan adalah cara memperlakukan hewan selama masa pemeliharaan maupun selama masa percobaan.

a. Mencit

Mencit bersifat penakut, fotofobia, cenderung berkumpul sesamanya, dan lebih aktif pada malam hari dibandingkan siang hari.

Cara mengambil dan memegang mencit :

Buka kandang hati-hati, kira-kira cukup untuk masuk tangan saja, angkat mencit dengan cara memegang ekor (3 – 4 cm dari ujung). Letakkan pada lembaran kawat atau alas kasar lainnya, Dengan tangan kiri, jepit tengkuk diantara telunjuk dan ibu jari. Mencit siap mendapat perlakuan.

b. Tikus

Tenang dan mudah ditangani. Tidak seperti mencit, tikus tidak begitu fotofobik. Aktivitasnya tidak demikian terganggu dengan adanya manusia. Jika diperlakukan kasar tikus menjadi galak.

Cara mengambil dan memegang tikus :

Buka kandang, angkat tikus pada pangkal ekornya dengan tangan kanan, letakkan di atas permukaan kasar/ kawat. Letakkan tangan kiri di belakang tubuh / punggung ke arah kepala. Selipkan kepala diantara jari telunjuk dan jari tengah, sedangkan ibu jari, jari manis, dan kelingking diselipkan di sekitar perut sehingga kaki depan kiri dan kanan terselip diantara jari-jari. Tikus juga dapat dipegang dengan cara menjepit kulit pada tengkuknya.

c. Kelinci

Kelinci harus diperlakukan dengan halus, namun sigap karena cenderung berontak.

Cara mengambil dan memegang kelinci :

Jangan memegang telinga karena dapat mengganggu pembuluh darah dan saraf. Pegang kulit pada leher kelinci dengan tangan kiri, dan angkat bagian belakang dengan tangan kanan.

Cara Pemberian Obat

Secara umum, obat harus diberikan melalui jalur yang biasa digunakan pada manusia. Jalur oral paling sering digunakan. Jika diberikan per oral, zat tersebut harus diberikan dengan sonde.

Tikus besar dan tikus kecil (mencit) umumnya memenuhi syarat untuk digunakan dalam penentuan LD₅₀. Pilihan ini bertolak dari kenyataan bahwa hewan-hewan tersebut ekonomis, mudah didapat, dan mudah dirawat. Selain itu, data-data toksikologi hewan-hewan tersebut sudah tersedia sehingga memudahkan perbandingan toksisitas zat kimia satu dengan yang lain.

Jika nilai LD₅₀ suatu zat pada tikus besar dan mencit amat berbeda atau jika pola atau kecepatan biotransmisi zat tersebut dalam tubuh manusia diketahui jelas berbeda dari tikus dan mencit,

perlu digunakan hewan yang bukan hewan pengerat untuk uji coba. Penentuan LD₅₀ harus dilaksanakan pada hewan jantan maupun betina, yang dewasa maupun muda, karena adanya perbedaan kepekaan.

1. Oral

Mencit dan tikus :

Diberikan dengan alat suntik yang dilengkapi dengan jarum/ kanula berujung tumpul dan berbentuk bola. Jarum/ kanula dimasukkan ke dalam mulut perlahan-lahan, diluncurkan melalui langit-langit ke belakang sampai esofagus.

Kelinci :

Pemberian oral pada kelinci dilakukan dengan pertolongan “*mouth block*” (alat penahan rahang), berupa pipa kayu/ plastic yang berlubang, panjang 12 cm, diameter 3 cm, dan diameter lubang 7 mm. Letakkan *mouth block* di antara gigi-gigi depan dengan rahang dengan ibu jari dan telunjuk. Masukkan kateter melalui lubang pada *mouth block* sekitar 20 – 25 cm. Untuk memeriksa apakah kateter benar masuk ke esofagus dan bukan ke trakea, celupkan ujung luar kateter masuk ke trakea.

2. Intravena

Mencit :

Penyuntikkan dilakukan pada vena ekor (ada 4 vena pada ekor). Letakkan hewan pada wilayah tertutup sedemikian rupa sehingga mencit tidak leluasa untuk bergerak-gerak, dengan ekor menjulur keluar. Hangatkan ekor dengan dicelupkan ke dalam air hangat (40°C-50°C). Pegang ujung ekor dengan satu tangan dan suntik dengan tangan yang lain.

Tikus :

Pada tikus yang tidak dianestesi, penyuntikan dapat dilakukan pada ekor (seperti pada mencit), pada vena penis (khusus untuk tikus jantan), atau pada vena di permukaan dorsal kaki. Pada tikus yang dianestesi, penyuntikan dapat dilakukan pada vena femoralis.

Kelinci :

Dapat dilakukan pada vena marginalis.

3. Sub Cutan

Pada tikus dan mencit, penyuntikan dilakukan di bawah kulit pada daerah tengkuk. Pada kelinci, penyuntikkan dilakukan dibawah kulit di daerah tengkuk atau sisi pinggang. Untuk kelinci, angkat sebagian kulit dan tusukkan jarum menembus kulit, sejajar dengan otot di bawahnya.

4. Intra Muscular

Untuk mencit dan tikus, penyuntikkan dilakukan pada otot gluteus maksimus atau biseptus femoralis atau semi tendinosus paha belakang.

5. Intra Peritoneal

Untuk semua hewan coba, penyuntikkan dilakukan pada perut sebelah kanan garis tengah; jangan terlalu tinggi agar tidak mengenai hati dan kandung kemih. Hewan dipegang pada punggung supaya kulit abdomen menjadi tegang. Pada saat penyuntikkan, posisi kepala lebih

rendah dari abdomen. Suntikkan jarum membentuk sudut 10° menembus kulit dan otot masuk ke rongga peritoneal.

6. Intra Dermal

Pada tikus, penyuntikkan dilakukan pada perut dan tubuh belakang atau kaki belakang yang telah dicukur bulunya. Tusukkan jarum ke kulit yang ditegangkan sedalam 0,67 mm.

Tabel 1.1 Ukuran dan alat yang digunakan untuk pemberian obat pada hewan coba

	Intra Vena (I.V)	Intra Peritoneal (I.P)	Sub Cutan (S.C)	Intra Muscular (I.M)	Oral
Mencit	Jarum 27.5G (¹ / ₂ inch)	Jarum 25G (¹ / ₄ inch)	Jarum 25G (¹ / ₄ inch)	Jarum 18G (¹ / ₄ inch)	Ujung tumpul 15G/ 16 G (2 inch)
Tikus	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 25G (1 inch)	Ujung tumpul 15G/ 16 G (2 inch)
Kelinci	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 21G (1 ¹ / ₄ inch)	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 25G (1 inch)	Kateter karet No. 9

Pemberian Tanda Pada Hewan Coba

Hewan coba perlu diberikan tanda untuk dapat dibedakan dengan hewan yang lainnya. Penandaan dapat menggunakan larutan 10% pikrat atau tinta cina atau penanda warna lainnya. Tanda dapat diberikan berupa titik atau garis pada punggung atau ekor.

IV. Penetapan Toksisitas Akut

Alat dan Bahan

Alat :

1. Semprit disposibel 1 ml untuk tiap meja
2. Kapas secukupnya.

Bahan:

1. Larutan Prokain dalam 4 tingkat dosis
2. Larutan lidokain dalam 4 tingkat dosis
3. Hewan coba: mencit 16 ekor untuk tiap rombongan mahasiswa.

Dosis dan Jumlah Hewan

Tujuan uji LD₅₀ adalah menetapkan dosis yang akan membunuh 50% hewan dan menentukan “slope” (kemiringan) kurva dosis Vs Respons. Oleh karena itu, selain penentuan dosis yang mebunuh kira-kira separuh dari hewan coba, dosis yang membunuh lebih dari separuh (lebih disukai yang kurang dari 90%) dan dosis ketiga yang membunuh kurang dari separuh (lebih disukai yang lebih dari 10%) perlu ditentukan. Empat atau lebih dosis sering digunakan dengan harapan paling sedikit tiga diantaranya akan jatuh pada deretan yang tepat.

Untuk menentukan dosis letal suatu obat kita dapat mencari:

1. Dosis terkecil yang membunuh hewan coba – MLD
2. Dosis yang membunuh 100 % dari sekelompok hewan coba - LD₁₀₀
3. Dosis yang membunuh 1% dari sekelompok hewan coba.

MDL, LD₁₀₀ dan LD₁ ternyata mempunyai variasi yang besar, sebab itu tidak dapat digunakan sebagai pegangan untuk menentukan toksisitas akut. LD₅₀ yaitu dosis yang dapat menyebabkan kematian pada 50% hewan coba adalah angka yang mempunyai variasi relative rendah. Karena itu LD₅₀ sebagai ukuran toksisitas akut paling tepat.

Yang kita lakukan disini adalah penetapan LD₅₀ obat- obat anestesi lokal. Penetapan LD₅₀ ini dilakukan menurut metode Thompson-weil dimana *confidence interval* / interval kepercayaan adalah 95%.

Untuk setiap meja disediakan 16 mencit dengan berat kurang lebih 20 gram. 16 mencit tersebut dibagi menjadi 4 kelompok (masing- masing kelompok 4 mencit). Setiap kelompok mendapat 1 dosis tertentu. Dosis yang diberikan merupakan suatu kelipatan *biometric*. mencit ditimbang untuk perhitungan dosis individual setiap mencit. Obat disuntikan *subcutan* diantara ke 2 scapula dengan dosis seperti pada tabel 1. Setelah 2 jam ke 4 kelompok diobservasi, apakah ada kematian dari mencit percobaan tersebut?. Kematian pada kelompok 1,2,3,4 dicatat sebagai nilai r-values. Dari nilai r values dapat dicari nilai f dan delta f (tabel 2).

Untuk menghitung LD50, digunakan rumus dibawah ini:

$$\text{Log LD50} = \log D + d (f+1) \quad 2 \log m = 2d \cdot df$$

Hasil akhir terdapat Range yaitu:

$$\text{Log LD50} \pm 2 \log m$$

D= dosis terkecil yang digunakan

d= logaritma kelipatan

K= jumlah kelompok mencit-1. Dalam percobaan ini (4-1)=3

f= dicari dari tabel 2. Untuk K=3

df= cari dari tabel 2, untuk K=3

Setiap kelompok terdiri dari 4 ekor mencit dan setiap meja mendapat 4 kelompok.

Tabel. 1.2 Dosis obat setiap perlakuan yang diberikan

Prokain		Lidokain	
Kelompok	Dosis mg/KgBB	Kelompok	Dosis mg/KgBB
I	400	I	200
II	600	II	300
II	900	II	450
IV	1350	IV	675

Contoh perhitungan LD₅₀ (Cara Weil) :

Contoh Soal :

Hitunglah LD₅₀ dari data dibawah ini :

Prokain	
Kelompok	Dosis mg/KgBB
I	400
II	600
II	900
IV	1350

Setiap kelompok terdiri dari 4 mencit

Jawab :

1. Cara Weil → lihat tabel 1.3 Hubungan antara kematian masing-masing kelompok dengan f (df), dimana n = 4 dan K = 3
Jumlah hewan 4/ kelompok

$$\text{Log } m = \text{log } D + d (f + 1)$$

$$m = \text{LD}_{50}$$

D = dosis terkecil yang diberikan

d = log kelipatan dosis

f = factor (tabel weil)

Bila saudara menggunakan prokain, ternyata setelah diobservasi 2 jam, kelompok I,II,II IV yang mati memcitra: 0,0,2,4. Maka r values 0,0,2,4.

Perhitungan LD₅₀ adalah :

$$\text{Log LD}_{50} = \text{log } D + d (f + 1)$$

$$D = 400 \text{ mg/KgBB}$$

d= log kelipatan dosis, dalam contoh ini **1,5**

untuk r values = 0,0,2,4, pada tabel 2 diperoleh f = 1, df = 0,28868

jadi ;

$$\text{Log LD}_{50} = \text{log } 400 + \text{log } 1,5 (1 + 1)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 2,602 + (\text{log } 1,5 + \text{log } 1,5)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 2,602 + (0,1761 + 0,1761)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 2,602 + 0,352$$

$$= 2,954$$

$$\text{AntiLog LD}_{50} = 899,4976 \text{ mg/kgBB}$$

Untuk mengetahui range LD₅₀ dapat digunakan rumus sebagai berikut :

$$= \text{Log LD}_{50} \pm 2 \cdot d \cdot df$$

$$= 2,954 \pm 2 (\text{log } 1,5) (0,28868)$$

$$= 2,954 \pm 0,1016$$

$$= (2,8524 - 3,0556)$$

LD₅₀ = 899,4976 mg/kgBB lalu buat Anti log 2,8524 dan 3,0556, maka ditemukan,

LD₅₀ antara (711,869 – 1136,58) mg/kg BB.

Tabel 1.3 Hubungan antara kematian masing-masing kelompok dengan f (df), dimana $n = 4$ dan $K = 3$ (Weil)

Harga r	f	delta f	Harga r	f	df
0,024	1,00000	028868	0,133	0,66667	0,52116
0,034	0,75000	025000	0,143	0,33333	0,35136
0,044	0,50000	000000	0,223	0,66667	0,56794
0,114	1,00000	035225	0,233	0,33333	0,52116
0,124	0,75000	038180	0,243	0,00000	0,38490
0,134	0,50000	035000	0,333	0,00000	0,47140
0,144	0,25000	025000	1,033	1,00000	0,70711
0,224	0,50000	040825	1,043	0,50000	0,35355
0,234	0,25000	036180	1,123	1,00000	0,91287
0,244	0,00000	038863	1,133	0,50000	0,79057
0,334	0,00000	028868	1,142	0,00000	0,70711
1,024	0,00000	035355	1,223	0,50000	0,88976
1,034	1,00000	038490	1,233	0,00000	0,91287
1,044	0,66667	035136	2,033	1,00000	1,41421
1,114	0,33333	022222	2,043	0,00000	1,15470
1,124	1,00000	047140	2,132	1,00000	1,82574
1,144	0,66667	05116	3,223	0,00000	1,82574
1,224	0,33333	062116	0,132	0,00000	2,00000
1,234	0,00000	046140	0,142	1,00000	0,57735
2,024	0,33333	050731	0,222	1,00000	0,91267
2,034	0,00000	056734	0,232	0,50000	0,57786
2,044	1,00000	060558	0,242	1,00000	1,00000
2,114	0,50000	057735	1,032	0,50000	0,81650
2,124	0,00000	057735	1,042	0,00000	0,57735
2,134	1,00000	057735	1,132	0,00000	0,70711
3,024	0,50000	070711	1,142	1,00000	1,15470
3,034	0,00000	081650	1,222	1,00000	1,62574
3,114	1,00000	091267	1,232	0,00000	1,41421
3,124	0,00000	100000	0,231	1,00000	2,00000
0,033	1,00000	115470	0,241	0,00000	1,82574
0,043	0,66667	124421	0,331	0,00000	1,15470
0,123	1,00000	06853	0,141	1,00000	1,41421

V. Penentuan perbandingan kekuatan obat anestesi umum

Tabel 1.4 Perbandingan Luas Permukaan Tubuh Hewan Percobaan untuk Konversi Dosis
(Laurence dan Bacharah, 1964)

	20 g mencit	200 g tikus	400 g marmot	1,5 kg kelinci	2,0 kg Kucing	4,0 kg kera	12,0 kg anjing	70,0 kg manusia
20 g mencit	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
200 g tikus	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
400 g marmot	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
1,5 kg kelinci	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
2,0 kg kucing	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,0	13,0
4,0 kg kera	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
12,0 kg anjing	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
70,0 kg manusia	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Perhitungan dosis dengan menggunakan konversi dosis

Dosis pemberian pada tikus 1,6 mL / 100 g BB atau 3,2 mL / 200 g BB. Faktor konversi dari tikus ke kucing 4,2. Maka dosis pemberian ke kucing adalah $3,2 \times 4,2 = 13,44$ mL / 2 kg BB atau 6,72 mL / kg BB. Jika berat badan tikus percobaan 220 g, maka dosis pemberian $1,6 \times 2,2 = 3,52$ mL.

Tabel 1.5 Volume maksimum larutan/ padatan yang dapat diberikan pada hewan

Hewan	Volume maksimum (mL) sesuai jalur pemberian				
	IV	IM	IP	SC	PO
Mencit (20-30g)	0,5	0,05	1,0	0,5 – 1,0	1,0
Tikus (100 g)	1,0	0,1	2 – 5,0	0,5 – 5,0	5,0
Kelinci (2,5 kg)	5 – 10,0	0,5	10 – 20,0	5 – 10,0	20,0

Tabel 1.6 Pengamatan Umum yang diamati dalam percobaan ini

Organ / Sistem Organ	Pengamatan Umum
Sistem Kardiovaskular	Frekuensi dan karakter nadi, ritme, edema, asites
Kulit	Warna, penampakan, bau dan rambut
Otot	Ukuran, kelelahan, penurunan aktivitas, lelah

Perhitungan Obat Lidokain dan Prokain yang diberikan ke Hewan Coba (mencit 20 gram)

Perhitungan Dosis Prokain :

Berat badan Mencit : 20 gram = 0,02 kg

Kelompok Perlakuan I :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{400 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 8 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan II :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{600 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 12 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan III :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{900 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 18 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan IV :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{1350 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 27 \text{ mg}$$

Dosis Pemberian jika Sediaan Injeksi Prokain yang tersedia : 20^{mg}/mL

$$\text{Kelompok Perlakuan I} : \frac{8 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,4 \text{ mL}$$

$$\text{Kelompok Perlakuan II} : \frac{12}{20} \times 1 \text{ mL} = 0,6 \text{ mL}$$

$$\text{Kelompok Perlakuan III} : \frac{18}{20} \times 1 \text{ mL} = 0,9 \text{ mL}$$

$$\text{Kelompok Perlakuan IV} : \frac{27}{20} \times 1 \text{ mL} = 1,35 \text{ mL}$$

Perhitungan Dosis Lidokain :

Berat badan Mencit : 20 gram = 0,02 kg

Kelompok Perlakuan I :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{200 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 4 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan II :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{300 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 6 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan III :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{450 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 9 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan IV :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{675 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 13,5 \text{ mg}$$

Dosis Pemberian jika Sediaan Injeksi Lidokain yang tersedia : 2 % = 2^{gram}/100 mL maka per tiap mL mengandung 20 mg.

$$\text{Kelompok Perlakuan I} : \frac{4 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,2 \text{ mL}$$

$$\text{Kelompok Perlakuan II} : \frac{6 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,3 \text{ mL}$$

$$\text{Kelompok Perlakuan III} : \frac{9 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,45 \text{ mL}$$

Kelompok Perlakuan IV :

$$\frac{13,5 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,675 \text{ mL}$$

Laporan Kerja Setelah Pelaksanaan Praktikum / mahasiswa :

1. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Pemberian Lidokain)

- a. Perhitungan Dosis Hewan Coba
- b. Perhitungan Jumlah Sediaan Obat yang diberikan pada hewan coba
- c. Kondisi hewan coba di setiap perlakuan yang diberikan

2. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Pemberian Prokain)

- a. Perhitungan Dosis Hewan Coba
- b. Perhitungan Jumlah Sediaan Obat yang diberikan pada hewan coba
- c. Kondisi hewan coba di setiap perlakuan yang diberikan

Laporan Resmi /kelompok (Hard Copi & Soft Copi dikumpulkan 2 hari sebelum Praktikum II):

- I. Tujuan Praktikum
- II. Dasar Teori
- III. Alat & Bahan
- IV. Cara Kerja
- V. Hasil Praktikum (Percobaan)

Lidokain dengan dosis 200 mg/ kg BB

Hewan Coba	Pengamatan Keadaan Mencit (setelah penyuntikan) (menit)					
	1'	2'	3'dst	60'	120'
Mencit 1						
Mencit 2						
Mencit 3						
Mencit 4						

- VI. Pembahasan
- VII. Kesimpulan
- VIII. Lampiran Data saat pelaksanaan praktikum

PRAKTIKUM II

FARMAKOLOGI SUSUNAN SARAF OTONOM

I. Tujuan

Setelah pelaksanaan praktikum mahasiswa harus dapat :

1. Menjelaskan dan membandingkan kerja saraf simpatik dan saraf parasimpatik pada setiap organ tubuh
2. Menyebutkan golongan obat yang bekerja pada susunan saraf otonom
3. Menjelaskan dan membandingkan efek perilaku yang tampak pada hewan coba sebelum dan sesudah pemberian obat dengan dosis bertingkat.

II. Dasar Teori dan Prosedur Kerja

Susunan saraf otonom/ vegetatif (SSO) adalah susunan saraf simpatis dan parasimpatis yang mempersarafi organ-organ visceral yang mempunyai ganglion (kumpulan sinaps-sinaps sehingga dikenal saraf pre ganglion dan pasca ganglion simpatis maupun parasimpatis, dibedakan berdasarkan tanda morfologik dan fungsional).

SSO berfungsi untuk memelihara keseimbangan dalam organisme, yang tidak dibawah kesadaran (diluar kemauan), seperti sirkulasi darah, pernafasan peristaltic, tonus otot polos dan sekresi kelenjar, juga terlibat dalam pengaturanmetabolisme sel.

Sinaps (penghubung antar saraf) dalam ganglion tidak berkontak secara langsung, sehingga pada sinaps tidak ada konduksi seperti dalam sel saraf, maka disini impuls ditransmisikan melalui zat kimia (transmitter/ mediator) yang dihasilkan oleh ujung-ujung saraf dalam ganglion tersebut dan selanjutnya akan diterima oleh reseptor khusus dan spesifik pada sinaps tersebut.

Hal yang sama pada saraf pasca ganglion, dimana ujung saraf meneruskan impuls ke organ efektor melalui mediator khusus yang diterima oleh reseptor khusus pula.

Secara sangat sederhana digambarkan sebagai berikut :

1. Rangsangan simpatis menimbulkan reaksi **ERGOTROPIK** (meningkatnya kemampuan untuk bekerja dan berhubungan dengan dunia luar, peningkatan aktifitas sirkulasi darah pada jantung dan pernafasan sebaliknya terjadi penurunan aktifitas saluran cerna).
2. Rangsangan parasimpatis menimbulkan reaksi **TROFOTROPIK** (meningkatnya aktifitas kelenjar pencernaan dan otot polos usus).

Mediator (*transmitter neurohormonal*) ini disintesis dan disimpan di dalam ujung saraf dengan melibatkan sejumlah zat pembentuk (precursor), produk intermediate, enzim-enzim yang semuanya merupakan zat kimia.

Saraf-saraf pre ganglion simpatis dan parasimpatis serta pasca ganglion parasimpatis dinamakan saraf **KOLINERGIK** karena mediatornya adalah asetil kolin sedangkan serabut saraf pasca ganglion ganglionic simpatis disebut saraf **ADRENERGIK** karena mediatornya adalah NorEpinefrin/ adrenalin.

Karena banyaknya zat kimia yang terlibat dalam aktifitas SSO maka SSO serta organ efekturnya sangat mudah dipengaruhi oleh berbagai macam zat kimia, baik yang khusus UNTUK SSO maupun dari golongan lain, tetapi mempunyai efek samping pada SSO.

Berikut ini diperlihatkan table pengaruh obat-obat otonom terhadap organ efekturnya.

Tabel. Respon organ vegetative (efektor) terhadap Stimulasi Saraf Simpatis dan Parasimpatis

ORGAN	AKTIFITAS	EFEK SESUDAH STIMULASI	
		SIMPATIS	PARASIMPATIS
Jantung	Frekuensi	Meningkat	Menurun
	Kekuatan kontraksi	Meningkat	Menurun (hanya ventrikel)
Pembuluh darah :	Koroner	Dilatasi	Dilatasi
	Kulit	Konstriksi	Dilatasi
	Paru-paru	Konstriksi	Dilatasi
	Otak	Konstriksi (lemah)	—
	Otot Skeleton	Dilatasi	—
	Jeroan/ Viseral	Konstriksi	—
Paru - paru	Otot bronkhus	Relaksasi	Konstriksi
Kelenjar air liur		Sekret kental	Sekret encer
Saluran cerna	Peristaltik	Menurun	Meningkat
	Sfingter	Kontraksi	Relaksasi
Hati		Glikogenolisis	—
Kandungan Empedu		Relaksasi	Kontraksi
Kandung kemih	Sfingter	Kontraksi	Relaksasi
	Detrusor	Relaksasi	Kontraksi
Uterus		Berbeda (tergantung siklus)	Berbeda (tergantung siklus)
Mata	Pupil	Midriasis	Miosis
	Sfingter Pupil	—	Kontraksi
	Kelenjar air mata	—	Sekresi
Saliva, gastrik, pankreas peluh		Berkurang	Bertambah

PERCOBAAN – PERCOBAAN

Golongan obat yang bekerja pada SSO meliputi :

1. **Parasimpatomimetik** yaitu golongan obat yang efek kerjanya menyerupai stimulasi pada saraf para simpatis (Contoh : Pilocarpin, Asetil kolin, dan lain-lain).
2. **Parasimpatolitik** yaitu golongan obat yang melawan kerja saraf parasimpatis (Contoh : Atropin, dan lain-lain)
3. **Simpatomimetik** yaitu golongan obat yang kerjanya menyerupai rangsangan saraf simpatis (Contoh : Adrenalin)
4. **Simpatolitik** yaitu golongan obat yang melawan kerja saraf simpatis
5. **Stimulan dan penghambat ganglion**

Dalam praktikum ini, mahasiswa akan melakukan percobaan obat SSO pada hewan coba secara utuh (intak).

Percobaan 1 : Penyuntikan Parasimpatomimetik pada mencit

Bahan dan Alat :

1. Mencit dewasa
2. Alat suntik (syringe/ spuit) dan jarum
3. Larutan obat Pilocarpin Nitrat 1 %

Prosedur :

1. Amati dan catat keadaan normal mencit (tingkah laku, frekuensi denyut jantung, frekuensi pernapasan, keadaan bulu, ada salivasi atau tidak, defekasi, dan lain-lain).
2. Kemudian suntik Larutan Pilocarpin Nitrat 1% secara sub kutan dengan dosis bertingkat mulai 0,05 mL dan dosis berikutnya adalah 2 x lipat dosis sebelumnya dengan interval waktu 10 menit.
3. Amati semua perubahan/ gejala yang timbul baik yang langsung maupun tidak langsung akibat penyuntikan Pilocarpin sampai terlihat mencit mengalami kesulitan bernafas lalu hentikan suntikan (disetiap perlakuan yang diberikan).
4. Usahakan membantu pernafasan dengan memberikan tiupan udara segar ke depan hidung mencit.

Hasil Pengamatan :

Keadaan yang muncul	Normal (tanpa obat) (1)	Larutan Pilocarpin Nitrat 1%			
		0,05 mL (2)	0,1 mL (3)	0,2 mL (4)	0,4 mL (5)
Tingkah laku,					
Frekuensi denyut jantung,					
Frekuensi pernapasan,					
Keadaan bulu,					
Salivasi : Ada atau tidak,					
Defekasi,					
Keadaan lainnya					

Percobaan 2 : Penyuntikan Antagonis Parasimpatomimetik pada mencit

Bahan dan Alat :

1. Mencit dewasa
2. Alat suntik (syringe/ spuit) dan jarum
3. Larutan Atropin Sulfat 0.5 %
4. Larutan obat Pilocarpin Nitrat 1 %

Prosedur :

1. Amati dan catat keadaan normal mencit (tingkah laku, frekuensi denyut jantung, frekuensi pernapasan, keadaan bulu, ada salivasi atau tidak, defekasi, dan lain-lain).
2. Kemudian suntik Larutan Atropin Sulfat dengan dosis 0.5 mg/ kg berat badan secara intra peritoneal.
3. Setelah terlihat kerja dari Atropin (catat keadaan mencit yang muncul), 10 menit kemudian suntikkan Larutan Pilocarpin Nitrat 1% ke mencit yang sama (seperti percobaan pertama).
4. Amati semua perubahan/ gejala yang timbul baik yang langsung maupun tidak langsung, kemudian bandingkan perbedaan gejala yang muncul pada mencit dengan percobaan pertama.

Hasil Pengamatan :

Keadaan yang muncul	Normal (tanpa obat) (1)	Larutan Atropin Sulfat dosis 0.5 mg/ kg berat badan (2)	Larutan Pilocarpin Nitrat 1%			
			0,05 mL (3)	0,1 mL (4)	0,2 mL (5)	0,4 mL (6)
Tingkah laku,						
Frekuensi denyut jantung,						
Frekuensi pernapasan,						
Keadaan bulu,						
Salivasi : Ada atau tidak,						
Defekasi,						
Keadaan lainnya						

Percobaan 3 :

Pemberian tetesan obat Parasimpatomimetik dan Simpatomimetik pada mata kelinci

Latar Belakang (Teori)

Mata dipersarafi oleh simpatis maupun parasimpatis dimana parasimpatomimetik menyebabkan pupil mata mengecil (miosis) sedangkan simpatomimetik menyebabkan pupil melebar (midriasis). Zat-zat penghambatnya akan memberikan efek yang berlawanan tetapi simpatolitik tidak lazim digunakan untuk pengobatan mata.

Reseptor pupil untuk simpatis berada pada otot radier sedangkan untuk parasimpatis berada pada otot sirkuler dari iris. Jadi sekalipun efek berlawanan, namun ini berlangsung melalui jaringan otot yang berbeda.

Pemilihan kelinci disini sebagai hewan coba karena mata kelinci yang kiri dan kanan dapat bereaksi sendiri-sendiri dan tidak bergantung satu sama lain.

Bahan dan Alat :

1. Kelinci
2. Kotak tempat kelinci
3. Pipet tetes
4. Penggaris plastik
5. Helai Sapu Ijuk
6. Lampu senter
7. Larutan Acidum Boricum 2% (Asam borat/ *boorwater*)
8. Larutan Epinefrin
9. Larutan Pilocarpin Nitrat
10. Larutan Atropin Sulfat

Prosedur :

1. Letakkan kelinci di dalam kotak tempat kelinci dan cukur bulu mata kelinci.
2. Ukur besarnya pupil mata kiri dan kanan
3. Perhatikan warna mukosa konjungtiva kelinci
4. Perhatikan reflex palpebral dengan menggesek pelan-pelan kornea kelinci dengan ijuk (bila normal maka kelopak mata akan menutup setelah di gesek)
5. Perhatikan reaksinya terhadap cahaya (dengan lampu senter)
6. Kemudian teteskan pada mata sebelah kiri dengan 2 tetes pilokarpin dan mata kanan dengan 2 tetes epinefrin (saat meneteskan obat, tekan canthus media mata dan tarik kelopak bawah mata agar tidak masuk ke hidung).
7. Amati perubahan pada mata (pupil mata, mukosa konjungtiva, refleks palpebral dan cahaya)
8. Setelah terlihat perubahan kemudian teteskan pada mata kiri dengan 2 tetes atropine dan mata kanan dengan 2 tetes pilokarpin.
9. Amati perubahan yang terjadi

Hasil Pengamatan :

Perlakuan	MATA KIRI			
	Besar Pupil (cm)	Warna mukosa konjungtiva	Refleks palpebra	Reaksi terhadap cahaya
Normal (Non Obat)				
Pilokarpin				
(+) Atropin				

Perlakuan	MATA KANAN			
	Besar Pupil (cm)	Warna mukosa konjungtiva	Refleks palpebra	Reaksi terhadap cahaya
Normal (Non Obat)				
Epinefrin				
(+) Pilokarpin				

Laporan Kerja Setelah Pelaksanaan Praktikum / mahasiswa :

- 1. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Penyuntikan Parasimpatomimetik pada mencit)**
- 2. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Penyuntikan Antagonis Parasimpatomimetik pada mencit)**
- 3. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Pemberian tetesan obat Parasimpatomimetik dan Simpatomimetik pada mata kelinci)**

Laporan Resmi /kelompok (Hard Copi & Soft Copi dikumpulkan 2 hari sebelum Praktikum II):

- I. Tujuan Praktikum
- II. Dasar Teori
- III. Alat & Bahan
- IV. Cara Kerja
- V. Hasil Pengamatan (Percobaan 1 – 3)
- VI. Pembahasan
- VII. Kesimpulan
- VIII. Lampiran Data saat pelaksanaan praktikum

PRAKTIKUM III
PERMASALAHAN OBAT (*DRUG RELATED PROBLEM*)
& EFEK SAMPING OBAT

I. Tujuan

Setelah pelaksanaan praktikum mahasiswa harus dapat :

1. Menyebutkan permasalahan obat (*Drug Related Problem*) yang sering muncul pada pemberian obat jumlah banyak secara bersamaan.
2. Menyebutkan dan menjelaskan masalah kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki (*Adverse Drug Reaction*) yang sering muncul pada pemberian obat berdasarkan algoritma Naranjo.
3. Skema alur penatalaksanaan ADR (*Adverse Drug Reaction*).
4. Mengetahui dan menjelaskan patofisiologi Efek Samping Obat (ESO)
5. Mengetahui dan menjelaskan cara pencegahan ESO, penanganan terjadinya ESO dan pelaporan ESO.

II. Prosedur Kerja

Baca dan cermatilah setiap jurnal yang diberikan lalu berikan telaah atas Jurnal Efek Samping Obat yang saudara baca ke dalam ringkasan singkat dalam bentuk microsoft power point, kemudian lakukan presentasi hasil telaah jurnal tersebut.

Permasalahan Pemberian Obat pada Pasien Geriatri di Ruang Perawatan RSUD Saiful Anwar Malang

Drug-Related Problem in Hospitalized Geriatric Patients at Saiful Anwar Hospital Malang

Yuni Rahmawati¹, Sri Sunarti²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

²Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Permasalahan terkait pemberian obat sering terjadi pada pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit, dengan faktor risiko yang tersering adalah polifarmasi dan peningkatan usia. Penelitian ditujukan untuk mengetahui deskripsi usia, jenis kelamin, jumlah obat dan prevalensi adanya Permasalahan terkait pemberian obat (*Drug Related Problem=DRP*) pada pasien geriatri yang menjalani perawatan di Rumah Sakit. Penelitian kohort retrospektif dengan pengambilan data sekunder pada pasien geriatri (≥ 60 thn) di Ruang Perawatan RSUD Saiful Anwar Malang selama Periode Januari-Desember 2011. Penelitian ini menunjukkan dari 150 subjek 55,3% adalah pria, rentang usia 60-65 tahun (28%), 66-70 tahun (36%), 71- 75 tahun (19,3%), >75 tahun (16,7%). Polifarmasi terjadi pada 72% pasien geriatri dengan prevalensi kejadian DRP sebesar 72%. Penggunaan obat tersering yaitu antibiotik (73,3%), H2 antagonis (60,7%), antihipertensi (46%), antiemetik (37,3%), NSAID (32%). Kejadian DRP tersering yaitu potensi interaksi obat (66%), dosis yang tidak tepat (17,3%), pemakaian obat yang tidak perlu (16%), efek samping obat (14%), pemilihan jenis obat yang tidak tepat (8,7%). Potensi interaksi obat terbanyak yaitu pada obat ACE-*inhibitor*, diuretik dan antiplatelet. Duplikasi obat terjadi pada pemberian PPI dan H2 antagonis. Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan jumlah obat yang diberikan dengan prevalensi terjadinya DRP ($p=0,000$). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan usia subjek dengan prevalensi DRP ($p=0,366$). Risiko relatif pasien geriatri dengan polifarmasi mengalami DRP sebesar 1,822 (CI 95%: 1,291-2,569).

Kata Kunci: Geriatri, permasalahan terkait pemberian obat, polifarmasi

ABSTRACT

Drug-related problems often occur in hospitalized patients and the most common risk factors are the presence of polypharmacy and increasing of age. This research aims to determine the description of age, sex, number of drugs and the prevalence of Drug-Related Problems (DRP) in hospitalized geriatric patients. This research is a retrospective cohort study with a secondary data collection in geriatric patients (≥ 60 years) at Saiful Anwar Malang Hospital during the period of January to December 2011. It was found that from 150 subjects, 55,3 % were male, age range of 60-65 years old was 28%, 66-70 years old was 36%, 71-75 years old was 19,3%, >75 years old was 16.7%. Polypharmacy occurred in 72% of geriatric patients, DRP prevalence by 72% of population. Common drugs used were antibiotics (73,3%), H2 antagonists (60,7%), antihypertensives (46%), antiemetics (37,3%), NSAIDs (32%). Most common type of DRP is the potential for drug interactions (66%), inappropriate dose (17.3%), unnecessary drugs (16%), adverse drug reaction (14%), and inappropriate drugs (8,7%). The most potential drug interactions were in ACE-inhibitor, diuretics and antiplatelet. Drug duplication occurs on administration of PPIs and H2 antagonists. There was a significant correlation between the increasing number of drugs given to the prevalence of DRP ($p=0,000$). However, there was no significant correlation between increasing age of geriatric patients to the prevalence of DRP ($p=0,366$). Relative risk of geriatric patients with polypharmacy experienced by DRP is 1,822 (CI 95%: 1.291-2,569).

Keywords: Drug-related problem, geriatrics, polypharmacy

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 28, No. 2, Agustus 2014; Korespondensi: Yuni Rahmawati. Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaks Agung Suprpto No.2 Malang Tel. (0341) 341945 Email: yunirahmawati999@gmail.com

PENDAHULUAN

Permasalahan terkait pemberian obat (*Drug Related Problem*=DRP) meliputi terapi yang sesuai, potensi interaksi obat, dosis yang tidak sesuai, obat yang berbahaya untuk pasien, dan efek samping obat. Permasalahan tersebut merupakan masalah kesehatan yang dapat dialami selama pasien menjalani rawat inap dengan laju insiden hingga mencapai 25%. Banyak faktor yang berpengaruh pada terjadinya DRP, faktor yang terpenting adalah adanya polifarmasi dan peningkatan usia (1-3). Polifarmasi didefinisikan sebagai pengobatan multipel oleh satu pasien dan sering terjadi pada pasien geriatri. Hal tersebut merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya DRP, termasuk efek samping obat, interaksi obat, ketidakpatuhan pengobatan, terutama pada populasi geriatri (1).

Peningkatan usia berhubungan dengan peningkatan terjadinya efek samping obat. Suatu penelitian menunjukkan adanya peningkatan terjadinya efek samping hingga 7 kali, yaitu 3% dan 21% pada pasien berusia 20-30 tahun dan 60-70 tahun (4). Oleh karena itu polifarmasi ditambah dengan usia tua merupakan kombinasi yang sangat berpotensi menimbulkan DRP. Risiko terjadinya efek samping obat pada pasien dengan dua faktor risiko tersebut sebesar 35% pada suatu studi pengamatan selama 1 tahun (5). Kajian kejadian DRP dan faktor yang mempengaruhinya belum banyak dikaji di Indonesia. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi untuk melihat kecenderungan DRP pada pasien geriatri rawat inap di RS Saiful Anwar Malang yang merupakan rumah sakit rujukan tingkat Povinsi. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi data dasar tentang terjadinya DRP pada pasien geriatri rawat inap di RS Saiful Anwar Malang sehingga dapat membantu manajemen strategi untuk mengatasi masalah tersebut.

METODE

Penelitian dilakukan dengan mengevaluasi data rekam medik rawat inap 150 pasien geriatri (usia \geq 60 thn) di RSUD Saiful Anwar Malang. Subjek penelitian adalah pasien rawat inap selama periode Januari-Desember 2011 yang berusia \geq 60 tahun. Batasan usia tersebut ditetapkan berdasarkan UU No 13 tahun 1998 tentang kesejahteraan lanjut usia (6).

Permasalahan terkait pemberian obat (*Drug Related Problem*=DRP) didefinisikan sebagai kejadian tidak diinginkan yang dialami pasien yang melibatkan terapi obat dan yang benar-benar atau yang berpotensi mengganggu hasil akhir yang diinginkan pada pasien (3). DRP meliputi terapi yang tidak tepat, potensi interaksi obat, dosis yang tidak tepat, obat yang berbahaya untuk pasien, dan efek samping obat yang dialami selama pasien menjalani rawat inap. Definisi efek samping sesuai WHO (*World Health Organization*), merupakan reaksi yang berbahaya dan tidak diinginkan, yang muncul pada dosis normal dengan tujuan profilaksis, diagnosa, terapi atau untuk modifikasi fungsi fisiologis (7). Polifarmasi didefinisikan sebagai pemakaian obat yang melebihi indikasi klinis, pengobatan yang mencakup paling tidak satu obat yang tidak perludan penggunaan empirik 5 obat atau lebih[. Kombinasi obat, yaitu obat dengan lebih dari 1 bahan aktif dianggap sebagai satu jenis.

Berdasarkan catatan rekam medis, kondisi yang ada pada pasien dicocokkan dengan terapi obat mereka.

Penggunaan dosis obat yang tepat, indikasi, obat yang berpotensi menimbulkan interaksi, dan efek samping didasarkan pada monograf obat dari formularium Nasional Inggris (*British National Formulary*=BNF Bersama Komite Formularium 2009) (9). Kelayakan kontrol berdasarkan dokumentasi dokter tentang kondisi pasien dalam catatan rekam medis, bersama dengan hasil laboratorium yang tersedia. Keperluan terapi tambahan didefinisikan sebagai kondisi yang tidak terkendalikan karena kurangnya obat-obatan, atau kurangnya sinergis obat. Obat yang tidak ada indikasi yang jelas akan diklasifikasikan sebagai "terapi obat yang tidak perlu". Penilaian kelayakan dalam pemilihan obat, menggunakan kriteria Beer 2012 untuk mengidentifikasi obat yang dianggap tidak sesuai untuk digunakan pada pasien usia lebih dari 60 tahun (10).

Data dasar pasien tentang usia, jenis kelamin, diagnosa utama, penyakit yang menyertai, riwayat penyakit sebelumnya, obat-obatan yang dikonsumsi beserta dosis dan pengobatan sebelumnya diperoleh dari catatan rekam medis. Data lain yang dikumpulkan meliputi hasil laboratorium kimia, darah, kultur mikrobiologi dan uji sensitivitas, serta radiologi yang mendukung. Standar nilai laboratorium normal untuk rumah sakit yang digunakan untuk menentukan adanya abnormalitas. Perkiraan fungsi ginjal menggunakan perkiraan bersihan kreatinin Cockcroft-Gault. Kejadian DRP yang dialami oleh pasien selama rawat inap, bersama-sama dengan obat yang dicurigai diambil dari catatan rekam medis.

Uji *Chi-square* digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan signifikan pada kelompok usia, jenis kelamin dan jumlah obat yang digunakan pasien yang berisiko menimbulkan DRP. Tingkat kemaknaan yang digunakan adalah 0,05. Risiko relatif terjadinya DRP pada pasien geriatri yang mendapatkan polifarmasi diperkirakan dari prevalensi kejadian DRP dibandingkan dengan non-polifarmasi.

HASIL

Selama masa penelitian, didapatkan data rekam medis 150 pasien geriatri rawat inap. Rentang usia terbanyak adalah 66-70 tahun (36%). Sebanyak 55,3% subjek penelitian adalah pria. 108 pasien (72%) pasien mendapatkan polifarmasi. Gangguan fungsi hepar terdapat pada 12,7% pasien, sedangkan gangguan fungsi renal pada 45,3% pasien.

Tabel 1. Karakteristik dasar populasi

Karakteristik	1-5 obat n= 42	6-10 obat n=92	>10 obat n=16
Jenis kelamin pria-n (%)	21(25,3%)	51(61,4%)	11(13,3%)
Usia :			
60-65th n(%)n=42	14 (33,3%)	24(57,2%)	4(9,5%)
66-70th-n(%)n=54	17(31,5%)	31(57,4%)	6(11,1%)
71-75th-n(%)n=29	5(17,2%)	21(72,5%)	3(10,3%)
>75 th-n(%) n=25	6(24,0%)	16(64,0%)	3(12,0%)

Jumlah obat yang dikonsumsi sebanyak 1-5 macam (28%), 6-10 macam (61%), >10 macam (10,7%). Penggunaan obat terbanyak adalah antibiotik (73,3%), diikuti H2 antagonis (60,7%), antihipertensi (46%), antiemetik (37,3%), NSAID (32%), dan roborantia (28,7%). Terdapat 108 pasien (72%)

yang mendapatkan obat lebih dari 5 jenis selama masa rawat inap. Proporsi polifarmasi terbesar pada usia 66-70 tahun yaitu sebanyak 37 kasus. Sebanyak 63% pasien pria mendapatkan obat lebih dari 5 jenis, sedangkan pada wanita 52%. Analisa statistik *Chi-square* menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara polifarmasi dengan prevalensi terjadinya DRP ($p=0,000$). Jenis kelamin dan peningkatan usia tidak berhubungan dengan terjadinya DRP pada pasien geriatri ($p=0,236$; $p=0,366$ secara berturut-turut). Risiko relatif pasien geriatri dengan polifarmasi mengalami DRP sebesar 1,822 (Interval Kepercayaan (IK) 95%: 1,291; 2,569).

Tabel 2. Prevalensi DRP pada pasien geriatri

Pasien	Jumlah Obat							
	1 - 5 obat		6 - 10 obat		> 10 obat		total	
	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N
DRP								
Semua pasien	45,2	19/42	79,3	73/92	100,0	16/16	72	108/150
60 - 65 tahun	50,0	7/14	66,7	16/24	100,0	4/4	64,3	27/42
66 - 70 tahun	29,4	5/17	88,0	27/31	100,0	6/6	70,4	38/54
71 - 75 tahun	80,0	4/5	81,0	17/21	100,0	3/3	82,8	24/29
> 75 tahun	50,0	3/6	81,3	13/16	100,0	3/3	76	19/25
Pria	52,6	10/19	57,5	42/73	68,8	11/16	58,3	63/108
Wanita	47,4	9/19	42,5	31/73	31,3	5/16	41,7	45/108

Terdapat 202 kasus DRP yang ditemukan selama pasien menjalani rawat inap, yang dikasifikasikan mejadi 8 kategori yaitu: potensi interaksi obat (66%), dosis yang tidak tepat (17,3%), pemakaian obat yang tidak perlu (16%), efek samping obat (14%), pemilihan jenis obat yang tidak tepat (8,7%), penggunaan obat yang tidak aman (6%), memerlukan terapi tambahan (3,3%), dan duplikasi (3,3%). Dari 5 kasus memerlukan terapi tambahan terkait dengan kondisi hiperurisemia, infeksi, dan penyakit kardiovaskular. Pada 24 kasus penggunaan obat yang tidak perlu terkait dengan tidak adanya catatan medis tentang indikasi penggunaan antibiotik dan analgesik. Pada 13 kasus penggunaan obat yang tidak tepat berhubungan dengan adanya kontraindikasi, atau antibiotik yang tidak sesuai hasil kultur, atau tidak diindikasikan pada kondisi pasien tersebut. Pada pemberian dosis yang tidak tepat berhubungan dengan peresepan dosis yang terlalu rendah atau tinggi sehingga menimbulkan efek samping seperti hipoglikemi (Tabel 3), atau frekuensi pemberian yang tidak sesuai. Pada beberapa pasien ditemukan adanya pemberian obat yang terlalu tinggi dosisnya terkait dengan abnormalitas fungsi hepar dan ginjal.

Tabel 3. Kejadian efek samping obat

Jenis obat	Nama obat	Manifestasi efek samping obat
ACE inhibitor	Lisinopril	Batuk
	Captopril	Batuk
Insulin	Insulatard	Hipoglikemi
Loop diuretik	Furosemide	Hipokalemia
H2 antagonis	Ranitidin	Konstipasi

Analisa tentang potensi interaksi obat berdasarkan kajian literatur menunjukkan potensi interaksi obat terbanyak

yaitu antara captopril- furosemid, ASA-furosemid, ASA-captopril, ASA-clopidogrel, captopril-spiroonolakton, ciprofloxacin-omeprazole (Tabel4). Pasangan obat-obat tersebut berpotensi menimbulkan interaksi obat seperti pada tabel 3. Duplikasi obat terjadi pada pemberian PPI dan H2 antagonis. Penggunaan obat yang tidak aman yaitu captopril dan ranitidin terkait dengan gangguan fungsi ginjal dan kondisi hemodinamik.

Tabel 4. Potensi interaksi obat

Pasangan Obat	Potensi Efek
Captopril- furosemid	Peningkatan efek hipotensi
ASA- furosemid	Efek antagonis, ASA meningkatkan kadar kalium serum, sedangkan furosemide menurunkan.
ASA- captopril	Penurunan sintesa vasodilator prostaglandin renal, sehingga menurunkan efek antihipertensi
ASA- clopidogrel	Peningkatan risiko perdarahan
Captopril-spiroonolakton	Peningkatan risiko hiperkalemia
Ciprofloxacin- omeprazole	Absorpsi ciprofloxacin berkurang

DISKUSI

Polifarmasi merupakan masalah kesehatan yang cukup berpengaruh pada suatu sistem kesehatan. Pada penelitian ini, penulis menganalisa adanya suatu polifarmasi beserta masalah-masalah yang timbul terkait dengan pemberian obat tersebut selama pasien rawat inap, terutama pada pasien geriatri. Pasien geriatri berpotensi mengalami polifarmasi oleh karena kondisi multipatologis yang ada (10). Sebuah evaluasi tentang status dan faktor risiko yang terlibat dalam permasalahan terkait pemberian obat (*Drug-related Problem*=DRP) akan bermanfaat sebagai informasi dasar untuk para klinisi memperbaiki situasi tersebut (4).

Pada penelitian ini, didapatkan polifarmasi terjadi pada 72% pasien geriatri. Hal tersebut meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat serta efek samping, dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan. Keseimbangan antara manfaat dan kerugian beberapa obat dapat berbeda pada pasien geriatri. Oleh karena itu, pengobatan pasien geriatri harus ditinjau ulang secara teratur dan obat-obatan yang tidak bermanfaat sebaiknya dihentikan (9). Sebaliknya, tindakan non-farmakologis mungkin lebih cocok untuk menangani gejala-gejala seperti sakit kepala, sulit tidur, dan pusing bila kondisi tersebut berkaitan dengan tekanan sosial seperti menjanda, kesepian, dan perpisahan keluarga. Dalam beberapa kasus, pengobatan profilaksis tidak sesuai bila cenderung mempersulit pengobatan yang ada atau menyebabkan efek samping yang tidak perlu, terutama pada pasien usia lanjut dengan prognosis buruk atau dengan kondisi kesehatan yang buruk secara umum. pasien geriatri sebaiknya tidak boleh menolak obat-obatan yang bermanfaat antara lain antikoagulan atau anti-platelet untuk atrial fibrilasi, anti-hipertensi, statin, dan obat-obatan untuk osteoporosis.

Pada penelitian ini, 72% pasien geriatri mengalami DRP, dan ada hubungan yang signifikan antara polifarmasi dan prevalensi terjadinya DRP ($p=0,000$). Tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin ($p= 0,236$) dan peningkatan usia pada pasien geriatri dengan terjadinya

DRP ($p= 0,3660$). Risiko relatif pasien geriatri dengan polifarmasi mengalami DRP sebesar 1,822 (CI 95%: 1,291; 2,569).

Analisa terhadap DRP yang terjadi pada subjek penelitian menunjukkan interaksi obat merupakan potensi masalah terbesar (66%). Jenis obat-obatan yang sering mengalami interaksi yaitu *Angiotensin Converting enzyme* (ACE)-inhibitor, diuretik dan anti-platelet. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Koh yang menunjukkan bahwa anti-platelet dan antihipertensi merupakan salah satu interaksi obat yang banyak terjadi.[] Pada praktiknya, kombinasi obat tersebut tetap bisa digunakan tetapi dengan monitor kemungkinan terjadinya penurunan efikasi obat atau adanya toksisitas. Interaksi obat dapat mempengaruhi keluaran klinis akhir pasien, kualitas hidup, biaya kesehatan yang tidak perlu, sehingga adanya prevalensi potensi interaksi obat yang tinggi pada penelitian ini diharapkan menjadi bahan pertimbangan untuk pengkajian lebih lanjut.

Aspek lain dari DRP yaitu pemakaian dosis yang tidak tepat. Terdapat 26 pasien yang mendapatkan dosis obat yang tidak tepat dikarenakan adanya gangguan fungsi renal maupun hepar. Hal tersebut kemungkinan disebabkan dokumentasi yang tidak komprehensif, oleh karena penilaian dalam penelitian ini berdasarkan data rekam medis. Diharapkan dengan monitoring yang sesuai dapat menurunkan insiden ini.

Terjadinya efek samping merupakan salah satu bagian DRP yang penting. Pada penelitian ini didapatkan 14% subjek penelitian mengalami kejadian efek samping obat. Angka tersebut lebih tinggi daripada penelitian sebelumnya yaitu sekitar 10% (4). Penelitian di Australia selama periode tahun 1981-2002 menyebutkan bahwa angka kejadian pada pasien geriatri yang dirawat di rumah sakit ADR meningkat dari 2,5/1000 orang pada tahun 1981 menjadi 12,9/1000 orang pada tahun 2002. Kejadian ADR terbanyak pada usia lebih dari 80 tahun (11).

Subjek pada penelitian kami ini adalah pasien geriatri yang sebagian besar mendapatkan polifarmasi, sehingga prevalensi DRP cukup besar termasuk didalamnya

kejadian efek samping obat. Sangat penting untuk sebelum memberikan obat setiap Dokter menilai terlebih dahulu apakah pasien benar-benar memerlukan terapi farmakologis atau non-farmakologis, atau apakah kondisi yang ada saat ini disebabkan oleh pengobatan sebelumnya, sehingga dapat menghindari terjadinya polifarmasi (12).

Hasil analisa menunjukkan pasien geriatri yang menerima polifarmasi mempunyai risiko relatif terjadinya DRP sebesar 1,822 (Interval Kepercayaan (IK) 95%: 1,291; 2,569) dibandingkan pada pasien yang tidak menerima polifarmasi. Penelitian ini tidak menemukan adanya hubungan antara jenis kelamin maupun peningkatan usia pada pasien geriatri dengan peningkatan kejadian DRP. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Koh yang menyatakan wanita tidak mempunyai risiko yang lebih tinggi daripada pria dalam hal terjadinya efek samping obat (4). Hal tersebut berbeda dengan penelitian di negara Denmark dan di Belanda yang menyatakan risiko relatif terjadinya efek samping obat pada wanita sebesar 1,57 (IK 95% : 1,15; 2,14) dan 1,46 (IK 95%: 1,09; 1,75) secara berturut-turut (13,14). Terdapat perbedaan sampel dengan penelitian ini, yaitu pada penelitian di Denmark subjek penelitian meliputi semua usia, di Belanda menggunakan definisi polifarmasi sebagai penggunaan jangka panjang dua atau lebih macam obat. Pada penelitian ini kami menggunakan kriteria polifarmasi sebagai pemakaian obat yang melebihi indikasi klinis, pengobatan yang mencakup paling tidak satu obat yang tidak perlu, dan penggunaan empirik 5 obat atau lebih (8). Kemungkinan lain yaitu jumlah sampel pada penelitian kami lebih sedikit, sehingga kurang sensitif untuk mendeteksi adanya hubungan antara jenis kelamin dan prevalensi terjadinya DRP.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa polifarmasi merupakan faktor prediktor yang penting untuk terjadinya permasalahan terkait pemberian obat (*Drug-related Problem*=DRP). Obat-obatan yang berpotensi menimbulkan DRP pada penelitian ini relatif sama dengan beberapa penelitian sebelumnya yang dapat menjadi pertimbangan penting bagi para klinisi untuk memonitor pemakaian obat-obatan tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stewart RB and Cooper JW. *Polypharmacy in the Aged: Practical Solutions*. Drugs Aging. 1994; 4(6): 449-461.
2. Montamat SC and Cusack B. *Overcoming Problems with Polypharmacy and Drug Misuse in the Elderly*. Clinics in Geriatric Medicine. 1992; 8(1): 143-158.
3. Cipolle RJ, Strand L, and Morley P. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-centered Approach to Medication Management*. Third Edition. New York: Mc Graw-Hill Companies, Inc: 2012.
4. Koh Y, Kutty FBM, and Li SC. *Drug-Related Problems in Hospitalized Patients on Polypharmacy: The Influence of Age and Gender*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2005; 1(1): 39-48.
5. Hanlon J, Schmader K, Koronkowski M, et al. *Adverse Drug Events in High Risk Older Outpatients*. Journal of the American Geriatrics Society. 1997; 45(8): 945-948.
6. Rusdi I. *Kebijakan Khusus Lansia*. (Online) 2010. http://ocw.usu.ac.id/course/download/1280000150-keperawatan-komunitas/pks_123_slide_kebijakan_khusus_lansia.pdf.
7. World Health Organization. *International Drug Monitoring: The Role of National Centres*. Geneva: World Health Organization; 1950.
8. Supartondo dan Roosheroe AG. *Pedoman Memberi Obat pada Pasien Geriatric serta Mengatasi Masalah Polifarmasi*. Di dalam: Sudoyo WA, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, dan Setiati S (Eds). Buku Ajar Geriatric Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Jakarta: Geriatri; 2006; hal. 1437-1438.
9. Joint Formulary Committee. *British National Formulary London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain* March 2010. London; British National Formulary: 2010.
10. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate*

- Medication Use in Older Adults*. Journal of the American Geriatrics Society. 2012; 60(4): 616-631.
11. Burgess CL, Holman CDAJ, and Satti AG. *Adverse Drug Reactions in Older Australians, 1981–2002*. The Medical Journal of Australia. 2005; 182(6): 267-270.
 12. Elliott RA. *Problems with Medication Use in the Elderly: An Australian Perspective*. Journal of Pharmacy Practice and Research. 2006; 36(1): 58-66.
 13. Hallas J, Gram L, Grodum E, et al. *Drug Related Admissions to Medical Wards: A Population Based Survey*. British Journal of Clinical Pharmacology. 1992; 33(1): p. 61-88.
 14. Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, and Haaijer-Ruskamp FM. *Adverse Drug Reactions And Polypharmacy in the Elderly in General Practice*. European Journal of Clinical Pharmacology. 1999; 55(7): 533-536.

KEJADIAN REAKSI OBAT YANG TIDAK DIKEHENDAKI YANG MENYEBABKAN PASIEN USIA LANJUT DIRAWAT DI RUANG PERAWATAN PENYAKIT DALAM INSTALASI RAWAT INAP B RUMAH SAKIT DR. CIPTO MANGUNKUSUMO

Merry Christianie*, Siti Setiati**, Yulia Trisna***, Retnosari Andrajati*

* Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia

** Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

*** Instalasi Farmasi RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

ABSTRACT

Objectives. To determine the prevalence of adverse drug reaction related hospital admissions in geriatric patients, to describe the most frequent clinical manifestations and the drugs responsible to adverse drug reaction related hospital admissions.

Design. Observational cross-sectional study.

Methods. Naranjo algorithm used to assess the adverse drug reaction causality.

Subjects and setting. Geriatric patients admitted to geriatric inpatient installation of Cipto Mangunkusumo general hospital over one month period and assessed for cause of admissions.

Results. 14,7% of 102 admissions were identified to be adverse drug reaction related hospital admissions. One adverse drug reaction was categorized as definite and 14 were probable causality. Gastrointestinal bleeding and hypoglycemia were the most common clinical manifestation found. The drugs most frequent responsible for these adverse drug reactions were nonsteroidal antiinflammatory drugs and oral antidiabetic drugs.

Conclusion. Adverse drug reactions are an important cause of hospital admission in geriatric patients.

Keywords: adverse drug reaction, geriatric, Naranjo algorithm.

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam Instalasi Rawat Inap B Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, periode Mei-Juli

Corresponding author : E-mail : merrychristianie@yahoo.com

2005 untuk mengetahui proporsi kejadian, manifestasi klinik yang sering terjadi dan obat yang sering menyebabkannya. Penelitian dilakukan dengan menggunakan desain studi potong lintang (cross-sectional) dan untuk penilaian kausalitas ROTD digunakan algoritma Naranjo. Total pasien yang ikut serta dalam penelitian ini berjumlah 102 orang. Diperoleh proporsi kejadian ROTD yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam Instalasi Rawat Inap B Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo sebesar 14,7% (interval kepercayaan 95%: 11,2-18,2%). Satu dari 15 ROTD yang terjadi dikategorikan pasti (definite) dan 14 kejadian dikategorikan besar kemungkinan (probable). Manifestasi klinik terbesar adalah perdarahan saluran cerna dan penurunan kesadaran karena hipoglikemi. Obat yang sering menyebabkan pasien dirawat karena ROTD tersebut adalah obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID) dan obat hipoglikemi oral.

Kata kunci: *adverse drug reaction, geriatric, Naranjo algorithm.*

PENDAHULUAN

Salah satu tanggung jawab profesi seorang farmasis adalah memberikan layanan kefarmasian yang berorientasi pada pasien, yang disebut dengan *pharmaceutical care* (asuhan kefarmasian). Dalam terapi obat pasien, seorang farmasis diharapkan dapat mengidentifikasi masalah-masalah yang berkaitan dengan penggunaan obat (*Drug Related Problems*) baik yang telah terjadi atau yang berpotensi untuk terjadi, kemudian mengupayakan penanganannya dan pencegahan terhadap masalah yang teridentifikasi (1,2).

Salah satu masalah yang berkaitan dengan penggunaan obat adalah reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD / *adverse drug reaction*) (1,3). ROTD adalah respons terhadap obat yang membahayakan atau tidak diharapkan yang terjadi pada dosis lazim dan dipakai oleh manusia untuk tujuan profilaksis, diagnosis

maupun terapi (4). Masalah ROTD perlu mendapatkan perhatian karena dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup, peningkatan kunjungan ke dokter, perawatan di rumah sakit, bahkan kematian. Peran fundamental farmasis adalah mengidentifikasi ROTD yang potensial maupun aktual, memecahkan masalah ROTD aktual, dan mencegah ROTD yang potensial terjadi. Farmasis bertanggung jawab dalam pengembangan program deteksi, pemantauan dan pelaporan ROTD (5).

Di negara-negara barat, ROTD menyebabkan 3% sampai 12% dirawatnya pasien di rumah sakit dan mengalami peningkatan hingga 20% pada seluruh pasien selama dirawat di rumah sakit. ROTD juga bertanggung jawab terhadap sekitar 5% sampai 10% biaya perawatan di rumah sakit. Frekuensi ROTD yang menyebabkan perawatan pasien di rumah sakit ini bervariasi dari satu penelitian ke penelitian lain (3,6,7,8,9).

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Banyak penelitian menemukan adanya peningkatan ROTD pada pasien usia lanjut. Pasien usia lanjut rentan terhadap ROTD terutama karena rejimen multi obat dan perubahan dalam farmakokinetik dan farmakodinamik yang berhubungan dengan usia (3,10). Pasien usia lanjut seringkali mempunyai banyak penyakit dan banyak di antaranya merupakan penyakit kronik yang memerlukan penggunaan banyak obat secara bersamaan. Diperkirakan pula bahwa dua pertiga pasien usia lanjut menggunakan obat tanpa resep. Hal ini membuat perlunya perhatian khusus terhadap risiko terjadinya ROTD pada pasien usia lanjut (5,11).

Data ROTD pada pasien usia lanjut di Indonesia masih kurang. Demikian pula data ROTD yang menyebabkan dirawatnya pasien usia lanjut di rumah sakit juga belum pernah diteliti. Penelitian tentang ROTD yang terjadi pada pasien rawat inap usia lanjut sudah dilakukan. Penelitian tersebut membahas ROTD yang terjadi akibat penggunaan obat selama pasien usia lanjut dirawat di rumah sakit (12). Namun demikian ROTD yang terjadi akibat penggunaan obat sebelum masuk ke rumah sakit belum didata. Oleh karena itu penelitian tentang insiden ROTD, terutama yang berbahaya yang menyebabkan dirawatnya pasien di rumah sakit perlu dilakukan.

Data tentang manifestasi klinik ROTD yang sering terjadi pada pasien usia lanjut sehingga pasien

harus dirawat di rumah sakit belum ada. Hal penting yang harus diperhatikan adalah bahwa untuk menentukan apakah suatu manifestasi klinik yang tidak diinginkan merupakan akibat penggunaan suatu obat atau tidak, harus dilakukan kajian secara seksama agar kesimpulan yang diperoleh tidak bias. Oleh sebab itu perlu digunakan metode penentuan yang sudah tervalidasi, sebagai contoh metode algoritma Naranjo (13,14).

Data obat atau kelompok obat yang paling sering menyebabkan masalah ROTD berat yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di rumah sakit perlu diperoleh sebagai bahan pertimbangan saat memutuskan untuk menggunakan obat-obat tersebut. Selain obat-obat yang diresepkan oleh dokter, dirasa perlu pula untuk mengetahui obat non-resep berupa obat bebas (*over the counter drugs*) dan obat tradisional yang digunakan oleh pasien usia lanjut karena kecenderungan untuk melakukan swamedikasi saat ini meningkat tetapi seringkali tidak diimbangi oleh pengetahuan yang cukup tentang obat tersebut .

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui proporsi angka kejadian dan manifestasi klinik ROTD yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam instalasi rawat inap B (IRNA B) RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), serta obat-obat yang sering menyebabkan kejadian ROTD tersebut.

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

METODOLOGI

Penelitian dilakukan dengan metode potong lintang (*cross-sectional*). Lokasi penelitian dilakukan di ruang perawatan penyakit dalam IRNA B RSCM, Jakarta. Pengambilan data dilakukan pada periode bulan Mei sampai Juli 2005.

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien usia lanjut yang masuk dirawat di ruang perawatan penyakit dalam IRNA B RSCM saat penelitian berlangsung. Teknik pengambilan sampel adalah secara purposif dimana sampel yang diambil adalah seluruh pasien usia lanjut yang masuk dirawat di ruang perawatan penyakit dalam IRNA B RSCM selama bulan Mei-Juli 2005 yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu: 1. Pasien dengan usia 60 tahun atau lebih yang masuk dirawat di ruang perawatan penyakit dalam IRNA B RSCM selama periode Mei-Juli 2005. 2. Pasien bersedia untuk mengikuti penelitian ini dengan menandatangani formulir pernyataan persetujuan. Sedangkan kriteria eksklusi sampel adalah: 1. Pasien tidak bersedia untuk mengikuti penelitian ini. 2. Pasien tidak menggunakan obat (obat resep dokter, obat bebas atau obat tradisional) satu bulan sebelum masuk rumah sakit. 3. Pasien atau keluarga pasien tidak dapat memberikan keterangan yang jelas tentang obat-obat yang digunakan sebelum masuk ke rumah sakit.

Pengumpulan data dilakukan dengan cara pengambilan data se-

kunder dari rekam medik dan data primer melalui wawancara dengan pasien/keluarga. Data yang terkumpul digunakan untuk menganalisis kausalitas ROTD dengan menggunakan algoritma Naranjo seperti dapat dilihat pada lampiran.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari sebanyak 128 orang pasien yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini sebanyak 26 orang dikeluarkan dari penelitian (8 orang karena tidak menggunakan obat dan 17 orang tidak dapat memberikan keterangan yang jelas tentang obat yang digunakan sebelum masuk ke rumah sakit, 1 orang karena intoksikasi obat), sehingga total responden dalam penelitian ini berjumlah 102 orang. Data rinci tentang karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan hasil wawancara, pengumpulan data sekunder dan analisis kausalitas dengan algoritma Naranjo didapatkan bahwa kejadian ROTD yang menyebabkan pasien dirawat di rumah sakit berjumlah 15 orang (14,7%; IK 95%) dan 87 orang pasien dirawat di rumah sakit bukan karena ROTD. Satu dari 15 kejadian ROTD dikategorikan pasti (*definite*) dan 14 kejadian dikategorikan besar kemungkinan (*probable*). Terdapat 20 kejadian dikategorikan mungkin (*possible*), 10 kejadian dikategorikan meragukan (*doubtful*), dan 57 kejadian rawat yang tidak berkaitan dengan obat, seperti terlihat pada tabel 2.

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Tabel 1. Karakteristik pasien

	n	%	Rentang	Median	Rerata	SD
Usia (tahun)	102		60 - 100	67,5	70,0	8,2
60 – 75	79	77,5				
> 75	23	22,5				
Jenis kelamin	102					
P	51	50				
L	51	50				
Jumlah obat	102		1 - 15	5,0	5,5	3,2
1 – 6	68	66,7				
> 6	34	33,3				
Jumlah penyakit	102		1 - 11	4,0	4,3	2,0
1 – 2	17	16,7				
3 – 4	40	39,2				
> 5	45	44,1				

n = jumlah pasien; SD=standard deviasi

Tabel 2. Skor kausalitas ROTD

Kategori ROTD	Jumlah (pasien)	%	
ROTD	Pasti (<i>Definite</i>), skor: > 9	1	0,98
	Besar kemungkinan (<i>Probable</i>), skor: 5-8	14	13,73
Non ROTD	Mungkin (<i>Possible</i>), skor: 1-4	20	19,61
	Meragukan (<i>Doubtful</i>), skor: < 0	10	9,80
	Tidak berhubungan dengan obat, skor:	57	55,88
	Jumlah	102	100

Manifestasi klinik ROTD yang sering menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam IRNA B RSCM adalah perdarahan saluran cerna (6 kejadian). Semua kejadian perdarahan saluran cerna disebabkan penggunaan obat anti inflamasi non steroid (NSAID). Rata-rata NSAID digunakan dalam waktu yang lama yaitu 3 minggu sampai lebih dari tiga tahun.

Terdapat dua pasien yang sebelumnya juga pernah dirawat karena perdarahan saluran cerna yang dicurigai juga disebabkan oleh efek samping NSAID. Durasi terpendek penggunaan NSAID yang menyebabkan perdarahan saluran cerna ini adalah 3 hari, dimana pasien ini mempunyai riwayat pecah varises esofagus beberapa tahun sebelumnya.

Manifestasi klinik ROTD lain

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

yang cukup banyak adalah penurunan kesadaran karena hipoglikemi. Terdapat 4 kejadian hipoglikemi yang semuanya disebabkan penggunaan obat hipoglikemi oral dengan faktor risiko kurangnya asupan pasien karena penurunan nafsu makan. Durasi penggunaan obat hipoglikemi oral ini antara 3 hari sampai 2 minggu.

Berdasarkan tipe dan karakteristik reaksi, 14 ROTD dalam penelitian ini merupakan ROTD tipe A (*augmented*) dan 1 ROTD diklasifikasikan menjadi tipe B (*bizarre*). ROTD tipe A adalah ROTD yang berhubungan dengan kerja farmakologis obat, tergantung dosis dan dapat diprediksi kejadiannya. Angka kejadiannya tinggi dengan angka mortalitas rendah dan angka morbiditas tinggi. Yang termasuk ROTD tipe A ini adalah perdarahan saluran cerna karena NSAID dan obat anti koagulan, hipoglikemia karena obat hipoglikemia oral, ileus paralitik karena obat anti spasmodik dan anti kolinergik, serta stomatitis akut karena kemo-terapi. ROTD tipe B adalah ROTD yang tidak berhubungan dengan kerja farmakologis obat, tidak tergantung dosis, dan tidak dapat diprediksi kejadiannya. Angka kejadian ROTD tipe B rendah dengan angka mortalitas tinggi dan angka morbiditas rendah. Yang termasuk dalam reaksi ini adalah sindroma stevens-johnson karena antibiotika. (15) Sebagian besar ROTD dapat dicegah kejadiannya dengan cara mengikuti prosedur pengobatan yang ada, melakukan penyesuaian dosis

untuk kondisi tertentu, menghindari penggunaan obat atau kombinasi obat yang merupakan kontraindikasi mutlak atau relatif, serta mempertimbangkan pengaruh penyakit penyerta. ROTD yang terjadi karena penggunaan obat atau kombinasi obat yang tidak dapat dihindari merupakan ROTD yang tidak dapat dicegah kejadiannya. Dalam penelitian ini 12 kejadian ROTD yang dapat dicegah dan 3 kejadian yang tidak dapat dicegah. Data lengkap dapat dilihat pada tabel 3 (10,16).

Berdasarkan penelitian ini jenis obat yang sering berhubungan ROTD yang membuat pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam adalah obat golongan NSAID. Selanjutnya obat hipoglikemi oral golongan sulfonilurea. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan, NSAID merupakan obat yang sering terkait dengan kejadian ROTD yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di rumah sakit dengan manifestasi klinik terbesar berupa gejala saluran pencernaan seperti perdarahan saluran cerna, nyeri perut serta mual dan muntah (3,16,17). Sebanyak 30% ROTD yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di rumah sakit disebabkan oleh NSAID (16).

Penggunaan NSAID dapat meningkatkan insiden terjadinya perdarahan dan perforasi pada saluran pencernaan bagian atas. Faktor risiko terjadinya perdarahan saluran cerna pada penggunaan NSAID adalah usia lanjut, riwayat tukak lambung dan

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

perdarahan saluran cerna, serta penggunaan bersama kortikosteroid. Oleh karena itu NSAID harus digunakan dengan hati-hati pada pasien usia lanjut terutama yang mempunyai faktor risiko lain. Penyesuaian dosis mungkin diperlukan pada pasien usia lanjut dan dianjurkan menggunakan dosis terendah yang masih efektif bagi pasien. Pada satu penelitian didapatkan bahwa durasi terapi tidak mempengaruhi risiko terjadinya perdarahan atau perforasi saluran pencernaan. Risiko ini konstan selama pengobatan (18).

Obat anti inflamasi non steroid yang menyebabkan ROTD dalam penelitian ini adalah piroksikam, natrium diklofenak, asam mefenamat, ibuprofen dan aspirin. Dalam suatu meta analisis didapatkan bahwa piroksikam mempunyai risiko relatif tertinggi dari terjadinya komplikasi saluran pencernaan. Ibuprofen dosis rendah mempunyai risiko relatif yang rendah tetapi risiko ini meningkat pada penggunaan dosis besar. NSAID lain yang mempunyai risiko besar bagi terjadinya perdarahan saluran pencernaan adalah azapropazon dan ketoprofen (19).

NSAID yang selektif menghambat COX 2 pada mempunyai risiko yang lebih rendah terhadap terjadinya perdarahan saluran cerna. Penggunaan celecoxib dan rofecoxib (penghambat selektif COX 2) mempunyai risiko terjadinya tukak lambung yang lebih rendah daripada penggunaan NSAID yang tidak selektif. Tetapi hingga saat ini belum

ada rekomendasi khusus penggunaannya pada pasien usia lanjut (20).

Setengah dari NSAID yang terkait dengan kejadian ROTD (3 pasien) didapatkan pada pasien ber-swamedikasi. Satu pasien menggunakan obat bebas dan dua pasien menggunakan obat resep dokter yang didapatkan dari toko obat. Swamedikasi ini tidak diimbangi dengan informasi dan pengetahuan yang cukup tentang obat tersebut, termasuk di antaranya efek samping dan kontra indikasi dari obat yang digunakan.

Berbeda dengan NSAID, obat hipoglikemi oral jarang menyebabkan ROTD yang berat pada penelitian-penelitian lain di banyak negara maju. Hal ini kemungkinan karena sistem informasi dan pemantauan penggunaan obat golongan ini di negara maju lebih baik. Pada penelitian yang dilakukan di Swiss terdapat 2,8 % kejadian ROTD dengan manifestasi hipoglikemi yang terjadi karena penggunaan insulin dan glibenklamid. Obat hipoglikemi oral yang menyebabkan ROTD pada penelitian ini adalah glibenklamid, dan kombinasi glibenklamid dengan metformin (3,8,16).

Glibenklamid merupakan obat hipoglikemi oral golongan sulfonilurea yang mempunyai waktu kerja yang panjang. Efek samping yang lazim ditemukan pada penggunaan obat golongan sulfonilurea adalah terjadinya hipoglikemi. Pada penelitian yang mengkaji 57 laporan kasus hipoglikemi akibat penggunaan

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

glibenklamid tercatat bahwa 20% kejadian hipoglikemi terjadi pada satu bulan pertama penggunaannya. Terdapat 24 pasien mengalami hipoglikemi hingga 72 jam. Kejadian yang fatal tidak hanya didapatkan pada pasien yang menggunakan dosis tinggi (median 10 mg/hari) tetapi juga pada dosis kecil (2,5-5 mg/hari). Faktor independen yang merupakan risiko terjadinya hipoglikemi yang serius adalah riwayat strok sebelumnya dan adanya gangguan jantung pada pasien. Faktor lain yang mempunyai kontribusi terhadap kejadian hipoglikemi adalah penurunan fungsi ginjal, asupan pasien yang kurang, diare, konsumsi alkohol dan adanya interaksi dengan obat lain (21).

Mengingat waktu kerjanya yang panjang maka penggunaan glibenklamid pada usia lanjut sebaiknya dihindari. Penggunaan sulfonilurea yang mempunyai waktu kerja yang lebih pendek seperti gliklazid, gliklidon, dan glipizid lebih dianjurkan untuk pasien yang berusia lanjut. Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa insiden terjadinya hipoglikemi pada penggunaan glibenklamid lebih besar daripada glipizid yang waktu kerjanya lebih singkat (22,23).

Metformin merupakan obat hipoglikemi oral golongan biguanid. Tidak seperti obat hipoglikemi golongan sulfonilurea, metformin jarang menyebabkan hipoglikemi pada pasien yang menggunakannya kecuali bila pasien menggunakan kombinasi dengan obat lain. Met-

formin merupakan obat pilihan pertama untuk pasien diabetes mellitus dengan kelebihan berat badan (*overweight*), tetapi merupakan kontraindikasi untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan gagal jantung. Metformin dapat menyebabkan asidosis laktat pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (22).

Semua kejadian penurunan kesadaran karena hipoglikemi dalam penelitian ini berkaitan dengan asupan pasien yang kurang. Pasien dan keluarganya tidak mengetahui tanda-tanda hipoglikemi yang merupakan efek samping utama dari obat hipoglikemi oral golongan sulfonilurea, sehingga pada saat pasien mengalami penurunan kadar gula darah, pasien tetap mengonsumsi obat hipoglikemi oral tersebut. Jadi pemberian informasi yang benar oleh tenaga kesehatan tentang penggunaan obat hipoglikemi oral sangat penting agar ROTD dapat dihindari.

Pada pasien usia lanjut sebaiknya dosis diberikan bertahap dari dosis terendah dan dapat disesuaikan tiap 1 sampai 3 minggu. Dosis awal glibenklamid yang direkomendasikan untuk pasien usia lanjut adalah 1,25-2,5 mg/hari dan dosis awal metformin adalah 500 mg/hari (22,24).

Dugaan ROTD yang berkaitan dengan obat tradisional agak sulit dinilai. Kurangnya laporan penelitian tentang ROTD obat tradisional membuat penilaian kausalitasnya menjadi agak sulit. Kesulitan diperbesar dengan banyaknya obat tradisional

yang identitasnya tidak jelas, tidak terdaftar pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), dan obat tradisional yang dilaporkan mengandung bahan kimia obat. Peneliti melakukan pengujian sampel obat tradisional yang digunakan oleh pasien dan tidak terdaftar pada BPOM di laboratorium analisis obat Departemen Farmasi Universitas Indonesia untuk menganalisis adanya campuran bahan kimia obat. Hasil pengujiannya adalah negatif terhadap beberapa pembandingan bahan kimia obat yang sering dilaporkan menjadi campuran obat tradisional.

Berdasarkan penelusuran obat tradisional yang digunakan oleh pasien di BPOM, didapatkan bahwa 18 orang (46,2%) menggunakan produk yang tidak legal karena tidak terdaftar di BPOM, menggunakan nomor registrasi palsu, produsen fiktif, ataupun telah masuk dalam daftar produk yang dilarang peredarannya menurut beberapa *public warning* yang dikeluarkan BPOM sejak tahun 2001.

Keterbatasan yang terjadi dalam penentuan kausalitas ROTD dengan algoritma Naranjo pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya penggunaan kembali obat yang dicurigai/*rechallenge* (pertanyaan nomor 4), tidak dilakukannya evaluasi menggunakan placebo (pertanyaan nomor 6), tidak dilakukannya pengukuran konsentrasi obat dalam darah (pertanyaan nomor 7), dan tidak dilakukannya evaluasi dengan menaikkan

atau menurunkan dosis obat (pertanyaan nomor 8). Oleh karena keterbatasan ini maka sebagian besar kejadian rawat yang dicurigai berkaitan dengan obat dikategorikan besar kemungkinan (*probable*) dan mungkin (*possible*). Kurangnya informasi mengenai kondisi kesehatan pasien sebelum dirawat di rumah sakit sebagai data dasar menyebabkan kesulitan dalam penilaian kausalitas ROTD dengan manifestasi klinik berupa penyakit kronik (misalnya penyakit ginjal dan hati). Akibatnya terdapat kerancuan apakah manifestasi klinik terjadi sebelum atau sesudah penggunaan suatu obat. Keterbatasan-keterbatasan ini menyebabkan kejadian rawat yang dicurigai berkaitan dengan obat sebagian besar jatuh pada kategori besar kemungkinan dan kategori mungkin.

KESIMPULAN

1. Angka kejadian ROTD yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam IRNA B RSCM mencapai 14,7%. Dengan interval kepercayaan 95% didapatkan proporsi ROTD berkisar antara 11,2-18,2 %.
2. Manifestasi klinik ROTD yang sering menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam IRNA B RSCM adalah perdarahan saluran cerna dan penurunan kesadaran karena hipoglikemi.

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Lampiran. Algoritma Naranjo[13]

	Ya	Tidak	Tidak tahu	Skor
1. Apakah ada laporan penelitian sebelumnya tentang reaksi ini ?	+1	0	0	
2. Apakah reaksi muncul setelah obat yang dicurigai diberikan ?	+2	-1	0	
3. Apakah reaksi ini berkurang saat obat dihentikan atau antagonis obat yang spesifik diberikan ?	+1	0	0	
4. Apakah reaksi muncul kembali saat obat digunakan kembali ?	+2	-1	0	
5. Apakah ada penyebab alternatif (selain obat) yang dapat menyebabkan reaksi ini ?	-1	+2	0	
6. Apakah reaksi muncul kembali saat diberikan placebo ?	-1	+1	0	
7. Apakah obat terdeteksi dalam darah (atau cairan lain) dalam konsentrasi yang diketahui toksik ?	+1	0	0	
8. Apakah reaksi lebih berat saat dosis dinaikkan, atau berkurang saat dosis diturunkan ?	+1	0	0	
9. Apakah pasien mempunyai reaksi yang mirip pada obat yang sama atau mirip pada pemaparan sebelumnya ?	+1	0	0	
10. Apakah reaksi dikonfirmasi dengan suatu bukti obyektif ?	+1	0	0	
Total skor				

3. Obat yang sering bertanggung-jawab terhadap terjadinya ROTD yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam IRNA B RSCM adalah NSAID dan obat hipoglikemi oral.

DAFTAR ACUAN

1. Trisna Y. 2000. Peran farmasis di rumah sakit: Kenyataan dan Harapan. Seminar sehari “Achiev-

ing The Seven Star of Pharmacist on AFTA 2003”. Diselenggarakan oleh mahasiswa profesi Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 3 Juni 2000.
 2. Anonim, Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang standar pelayanan farmasi di rumah sakit, 2004: nomor 1197/Menkes/SK/X.
 3. Onder G, C Pedone, et al. 2002. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: Result

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

- from The Italian Group of Pharmacoepidemiology in The Elderly (GIFA). *Journal of American Geriatrics Society*; **50**:1962-8.
4. WHO. 1972. International drug monitoring : the role of national centres. *Tech Rep Ser WHO*: no 498.
 5. Aslam M, CK Tan, A Prayitno, eds. 2003. *Farmasi Klinis: Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Elex Media Komputindo, hlm. 101-17.
 6. Balla N, C Duggan, S Dhillon. 2003. The incidence and nature of drug-related admissions to hospital. *The Pharmaceutical Journal*; **270**: 583-6.
 7. Moore N, D Lecointre, et al. 1998. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*; **45**(3): 301.
 8. Mannesse CK, FHM Derkx, et al. 2000. Contribution of adverse drug reactions to older patients. *Age and Ageing*; **29**: 35-9.
 9. Fattinger K, et al. 2000. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reaction in two Swiss departments of internal medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*; **49**: 158-67.
 10. Doucet J, A Jago, et al. 2002. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. A prospective study. *Clinical Drug Investigation*; **22**(6): 385-92.
 11. Walker R, C Edwards, eds. 2003. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburg; pp. 33-46.
 12. Sofiah D. 2004. Reaksi obat yang tidak dikehendaki pada pasien geriatri selama dirawat di perjan rumah sakit Dr Cipto Mangunkusumo pada periode Februari-April 2004. Skripsi Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
 13. Naranjo CA, U Busto, et al. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; **30**(2): 239-45.
 14. Louik C, et al. 1985. A study of adverse reaction algorithm in drug surveillance program. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; **38**: 183-187. Ini sudah saya cek ada jilid 2 nya, jadi yang benarnya yaitu: **38** (2): 183-187.
 15. MacDonald TM, et al. 1997. Association of upper gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *British Medical Journal*; **315**: 1333-7.
 16. Col N, JE Fanale, P Kronholm. 1990. The Role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Archives of Internal Medicine*; **150**: 841-5.
 17. Lokakarya Survei Kesehatan Rumah Tangga, Cisarua. Badan Litbang Depkes RI 1995.

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

18. Henry D, et al. 1996. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: result of a collaborative meta analysis. *British Medical Journal* ; **312**: 1563-6.
19. Mamdani M, et al. 2002. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British Medical Journal* ; **325**: 624-9.
20. Asplund K, et al. 1983. Glibenclamide associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. *Diabetologia*; **24**: 412-7.
21. Konzem SL. Optimization of treatment of type 2 diabetes in the elderly. U.S. Pharmacist. *Ajobson Publication*; **25**: 11. Tahun berapa terbitnya? Saya tidak ketemu tahunnya jadi biarlah seperti itu adanya.
22. Rosenstock J, PJ Corrao, RG Goldberg, et al. 1993. Diabetes control in the elderly: a randomized comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* ; **15**: 1031-40.
23. Semla TP, JL Beizer, MD Higbee. 2003. Geriatric dosage handbook, 8th ed. Lexi Comp's, American Pharmaceutical Association; 503-4.
24. Ghazali MV. 1995. Studi cross sectional. Dalam: Sastroasmoro S dan Ismael S, eds. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI; **6**: 66-7.

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Tinjauan pustaka

ADVERSE DRUG REACTION

Harbanu H Mariyono, Ketut Suryana

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah, Denpasar

e-mail: harbanu_h_m@yahoo.com

SUMMARY

ADVERSE DRUG REACTION

There are lots of new drugs that made for therapy, prevent and even as a diagnostic tools. Beside the desired effect there were also undesired effect that can occur when managing patient with drugs which then we call adverse drugs reaction. An adverse reaction to a drug has been defined as any noxious or unintended reaction to a drug that is administered in standard doses by the proper route for the purpose of prophylaxis, diagnosis, or treatment. Adverse drug reaction can be divided in two groups, which is reactions than can occur on everyone and the ones that can only occur on susceptible ones. One of the adverse drug reaction is drug allergy. History taking is the most important thing on diagnosing drug allergy, one that can help was Naranjo's score. We can run few more test to defined the type of Adverse Drug Reaction. For managing patient with adverse drug reaction, we have to avoid drugs that induce the reaction, premedication and also desensitisation.

Keywords: adverse drug reaction, drug allergy, diagnosis, treatment

PENDAHULUAN

Perkembangan pengetahuan dan ditemukannya obat-obat baru untuk pengobatan, pencegahan, maupun diagnosis menuntut kita untuk lebih mengetahui lebih banyak mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari obat. Selain efek yang diharapkan pada saat pemberian obat kepada pasien, dapat pula terjadi reaksi yang tidak diinginkan, dengan kata lain *adverse drug reaction* (ADR). *Adverse drug reaction* dapat timbul dari yang paling ringan hingga dapat menjadi sangat berat yang dapat menimbulkan kematian.^{1,2}

Adverse drug reaction yang terjadi dapat memperburuk penyakit dasar yang akan kita obati, menambah permasalahan baru dan bahkan kematian. Keracunan dan syok anafilaktik merupakan contoh ADR yang berat yang dapat menyebabkan kematian, sedangkan sebagai contoh yang ringan adalah rasa gatal

dan mengantuk. Jenis ADR sangatlah banyak, dari yang dapat diperkirakan akan timbul sampai yang tidak kita perkirakan yang potensial membahayakan keselamatan jiwa pasien.³ Karena hal ini cukup sering didapatkan di klinik, amatlah penting artinya bagi kita untuk mengetahui bagaimana cara mendiagnosis, penatalaksanaan serta pencegahan apabila terdapat reaksi akibat ADR.

DEFINISI

Beberapa definisi telah dikemukakan untuk *adverse drug reaction*. WHO 1972, ADR adalah setiap efek yang tidak diinginkan dari obat yang timbul pada pemberian obat dengan dosis yang digunakan untuk profilaksis, diagnosis dan terapi. FDA, 1995, ADR didefinisikan sebagai efek yang tidak diinginkan yang berhubungan dengan penggunaan obat yang timbul sebagai bagian dari aksi farmakologis dari obat yang

kejadiannya mungkin tidak dapat diperkirakan. Laurence, 1998 ADR adalah efek yang membahayakan atau tidak mengenakkan yang disebabkan oleh dosis obat yang digunakan sebagai terapi (atau profilaksis atau diagnosis) yang mengharuskan untuk mengurangi dosis atau menyetop pemberian dan meramalkan adanya bahaya pada pemberian selanjutnya. Edward dan Aronson, 2000, ADR adalah reaksi yang berbahaya atau tidak mengenakkan akibat penggunaan produk medis yang diperkirakan adanya bahaya pada pemberian berikutnya sehingga mengharuskan pencegahan, terapi spesifik, pengaturan dosis atau penghentian obat.¹

Beberapa reaksi obat dapat timbul pada semua orang, sedangkan lainnya hanya dapat timbul pada orang yang suseptibel. Alergi obat merupakan reaksi imunologis yang spesifik (timbul pada orang yang suseptibel) dan berulang bila terpapar kembali oleh obat yang mencetuskannya.

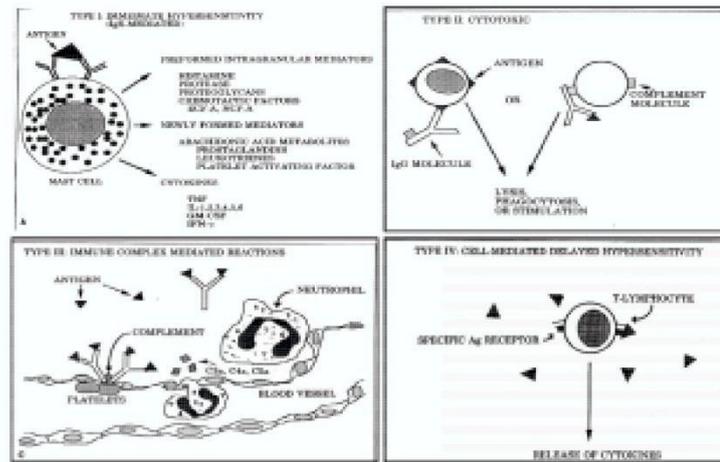
INSIDEN

Efek samping obat sering kita jumpai di praktek sehari-hari. Pada sebuah penelitian di Perancis, dari 2067 dewasa berusia 20 – 67 tahun yang datang ke pusat kesehatan untuk pemeriksaan kesehatan dilaporkan bahwa 14,7% memiliki riwayat efek samping sistemik terhadap satu atau lebih obat. Penelitian di Swiss dari 5568 pasien rawat inap, 17% diantaranya mendapatkan efek samping obat. Reaksi obat yang fatal terjadi pada 0,1% pasien medik dan 0,01% pasien bedah. Obat yang tersering adalah antibiotik dan obat anti inflamasi non steroid.^{4,5}

Banyak mekanisme ADR yang diperkirakan, tetapi mekanisme pasti reaksi obat yang menimbulkan ADR belum jelas diketahui. Hal ini menyebabkan sangat sulit untuk membedakan antara alergi obat dengan bentuk lain reaksi obat serta dalam menilai insiden alergi obat, mengevaluasi faktor risiko dan menentukan panatalaksanaannya.

ADR diperkirakan terjadi hampir 15% dari pemberian obat. Risiko terjadinya dapat meningkat hingga dua kali lipat di rumah sakit. Reaksi obat yang dapat menimbulkan kematian dapat timbul sebesar 0,1% pada pasien medik rawat inap dan 0,01% pada penderita bedah. Hanya 5 – 10% dari ADR merupakan alergi obat.¹

ADR dapat dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu yang dapat diperkirakan, umum terjadi dan berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe A) dan yang tidak dapat diperkirakan, jarang terjadi dan biasanya tidak berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe B). Hampir 80% ADR adalah tipe A contohnya adalah toksisitas obat, efek samping, efek sekunder, dan interaksi obat. Reaksi termediasi sistem imun atau alergi termasuk tipe B, timbulnya jarang, hanya 6 – 10% dari keseluruhan ADR. Tipe B seringkali tidak terlihat sampai obat tersebut dipasarkan, dependen terhadap faktor genetik dan lingkungan. Yang termasuk reaksi tipe B adalah intoleransi obat (efek tidak diinginkan yang timbul pada dosis terapi atau subterapi), reaksi idiosinkrasi (reaksi tidak spesifik yang tidak dapat dijelaskan oleh reaksi farmakologis obat) dan alergi atau reaksi hipersensitifitas (reaksi yang sesuai dengan mekanisme imunologi). Alergi dapat diklasifikasikan berdasarkan sistem klasifikasi Gell dan Coombs, menjadi reaksi hipersensitivitas tipe cepat (diperantarai IgE), reaksi sitotoksik dan imun kompleks (diperantarai IgG dan IgM) dan reaksi tipe lambat (diperantarai limfosit T). Meskipun kategorinya jelas, tetapi mengklasifikasikannya amat sulit karena mekanisme yang belum jelas.¹⁻⁷



Gambar 1. Mekanisme alergi berdasarkan Gell & Coombs

ADR dalam segi praktis klinis dapat diklasifikasikan untuk memudahkan dalam mengetahui terjadi ADR pada penggunaan obat dalam praktek sehari-hari, salah satu klasifikasi yang dapat digunakan adalah:¹

1. Reaksi yang dapat timbul pada setiap orang:
 - a. Overdosis obat: efek farmakologis toksik yang timbul pada pemberian obat yang timbul akibat kelebihan dosis ataupun karena gangguan ekskresi obat
 - b. Efek samping obat: efek farmakologis yang tidak diinginkan yang timbul pada dosis terrekomenisasi.
 - c. Interaksi obat: aksi farmakologis obat pada efektivitas maupun toksisitas obat yang lain.
2. Reaksi yang hanya timbul pada orang yang suseptibel:
 - a. Intoleransi obat: ambang batas yang rendah pada aksi farmakologis normal dari obat.
 - b. Idiosinkrasi obat: respon abnormal dari obat yang

berbeda dari efek farmakologisnya. Hal ini timbul pada pasien yang suseptibel dan kejadian bisa / tidak bisa diperkirakan. Terjadi karena metabolisme obat ataupun defisiensi enzim.

- c. Alergi obat
- d. Reaksi pseudoalergik/anafilaktoid: reaksi yang secara klinis mirip dengan reaksi alergi tanpa peranan imunologis (tidak diperantarai IgE).

ALERGI OBAT

Alergi obat atau hipersensitivitas terhadap obat merupakan salah satu bentuk dari ADR. Alergi obat didefinisikan sebagai reaksi yang diperantarai respon imunologis yang timbul pada populasi subyek yang suseptibel dengan karakteristik spesifik, transferability oleh antibodi maupun limfosit dan rekuren pada paparan ulangan.^{8,9}

Alergi obat merupakan reaksi yang sering didefinisikan sebagai reaksi yang ditimbulkan oleh

mekanisme imunologis. Merupakan hasil produksi antibodi dan / atau sel T sitotoksik akibat obat, metabolitnya, ataupun protein pembawa baik yang soluble maupun yang berikatan dengan sel. Merupakan respon dari paparan obat yang sebelumnya atau pemberian berkesinambungan.

Berdasarkan Gel dan Coomb reaksi alergi diklasifikasikan menjadi empat tipe, tipe I – IV. *Immediate-type hypersensitivity reactions*, diperantarai Immunoglobulin E (IgE) antibodi spesifik obat dengan gambaran urtikaria, angiodem, dan anafilaksis. Reaksi toksitas akibat obat, diperantarai oleh antibodi IgG atau IgM termasuk anemia hemolitik akibat obat, trombositopenia akibat obat serta lekopenia akibat obat. Reaksi imun kompleks akibat obat diperantarai oleh kebanyakan obat (penisilin, sulfonamid) memiliki berat molekul yang rendah (hapten) yang terikat dengan protein sebelum dikenal oleh limfosit atau antibodi. Reaksi pseudoalergi terhadap obat dapat menyerupai mekanisme imunologi ini, contoh pelepasan histamin oleh opioid dan aktivasi komplemen oleh bahan kontras radioaktif.

ADR terutama timbul pada usia muda dan dua kali lebih sering pada wanita. Faktor genetik mungkin penting, predisposisi familial terhadap obat antimikroba telah dilaporkan. Peranan adanya riwayat atopi dalam keluarga yang memudahkan terjadinya reaksi obat masih diperdebatkan. Atopi mungkin berperan pada reaksi yang timbul akibat pemberian kontras yodium tetapi tidak untuk penisilin maupun obat anestesi. Faktor risiko yang berhubungan dengan obat itu sendiri termasuk ukuran molekulnya, molekul yang besar dapat dianggap sebagai antigen komplit, contoh insulin; bivalensi, yaitu kemampuan untuk berikatan dengan beberapa reseptor (*cross link*) contohnya suksinil kolin; serta kemampuannya berperan sebagai hapten. Sensitisasi dapat tergantung pada cara pemberian, lebih sering timbul pada cara pemberian lokal atau topikal, lebih jarang pada pemberian secara parenteral, dan paling

jarang pada penggunaan secara oral. Pemberian secara intravena akan dapat menimbulkan reaksi yang lebih berat. Penggunaan obat-obatan penyekat β akan mengurangi respon penderita terhadap adrenalin yang diberikan untuk menangani anafilaksis. Asma akan memperberat penanganan apabila terjadi reaksi anafilaksis, karena konstriksi bronkus yang terjadi dapat disebabkan oleh asmanya sendiri maupun akibat reaksi dengan obat yang diberikan. Kehamilan juga akan menyulitkan dalam penatalaksanaan, seperti pemilihan obat serta kita harus memikirkan nasib janin yang dikandung selain menangani kegawatan yang terjadi pada si ibu.^{1,10}

Faktor risiko

1. Berhubungan dengan pasien
 - Usia
 - Jenis Kelamin
 - Genetik
 - Atopi
 - AIDS
2. Berhubungan dengan obat
 - Makromolekul
 - Bivalensi
 - Hapten
 - Rute pemberian
 - Dosis
 - Lama terapi
3. Faktor pendukung
 - Beta bloker
 - Asma
 - Kehamilan

DIAGNOSIS

Tes diagnosis untuk reaksi hipersensitivitas yang baik termasuk anamnesa yang detil dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk mengklasifikasikan reaksi, menentukan terapi, mengidentifikasi obat yang menimbulkan reaksi tersebut dan untuk mengetahui insiden alergi terhadap obat tersebut.

Anamnesis

Anamnesis yang mendetail dan pasti harus didapatkan dari pasien. Hal – hal yang harus didapatkan pada saat anamnesis adalah:

1. Gejala klinis serta waktu timbulnya gejala serta jarak timbul gejala dari paparan obat yang dicurigai
2. Kemungkinan onset timbulnya gejala:
 - *Immediate* (segera) timbul beberapa detik hingga 6 jam dari paparan, gejala klinis yang dapat timbul adalah anafilaksis, urtica, angiodem, bronkospasme
 - *Accelerated*, timbul antara 6 hingga 72 jam setelah paparan. Gejala yang mungkin didapatkan antara

lain urtika dan asma

- *Delayed*, timbul gejala lebih dari 72 jam setelah paparan. Gejala yang mungkin didapatkan antara lain sidrom mukokutan (rash, dermatitis eksfoliatif) atau tipe hematologis (anemia, trombositopenia, netropenia)

Tabel 1. Skoring Naranjo yang dapat digunakan untuk mengetahui ADR¹⁰

To assess the adverse drug reaction, please answer the following and give pertinent score.				
Question	Yes	No	Do Not Know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	

Bila skor Naranjo 9 or 10 menunjukkan bahwa kejadian tersebut “definitely” ADR; skor 5-8 kemungkinannya “probable”; skor 1-4 “possible”; dan bila skor kurang dari 1 “doubtful.”

Tes diagnosis

Skin Prick Test (SPT)

Skin Prick Test (tes kulit epikutan) dan tes kulit intradermal merupakan tes untuk mengetahui adanya IgE spesifik terhadap obat tertentu yang berguna hanya untuk beberapa obat dengan berat molekul rendah (penisilin, relaksan otot, barbiturat) karena reagen untuk yang lain belum tersedia. Karena reagen belum tersedia, klinisi harus membuat sendiri reagensinya. Meskipun kadang dapat dijumpai hasil positif pada pemberian obat yang dapat melepaskan histamin tanpa melalui perantaraan IgE, seperti misalnya pada pemberian propofol atau atracurium.

Radio Allergo Sorbent Assay (RAST)

Merupakan *solid phase radioimmunoassay* yang mengukur *circulating allergen specific IgE antibodies*. Kegunaannya terbatas sebagai tes diagnosis alergi obat, karena seperti tes kulit, *immunochemistry* dari kebanyakan obat belum diketahui. Tes ini telah dikembangkan untuk penisilin (*penicilloyl moiety*), insulin, *chymopapain*, relaksan otot, *thiopental*, protamine dan lateks.

Tes Provokasi

Tes Provokasi oral dapat menjadi gold standar dalam menentukan adanya alergi obat. Tes ini harus dikerjakan dengan pengawasan yang ketat dengan alat bantu resusitasi yang tersedia.

Tes untuk reaksi hipersensitivitas tipe II dan III

Tes hemaglutinasi (Coomb's test direk atau indirek) telah digunakan untuk menentukan adanya antibodi IgG dan IgM spesifik untuk membantu diagnosis anemia hemolitik yang diperantarai obat. Karena keterbatasannya (harus menjaga kesegaran eritrosit yang terkonyugasi dengan obat) sekarang lebih banyak

menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. Yang terpenting adalah menentukan hubungan IgG dan IgM dengan manifestasi klinis, karena antibodi dapat positif tanpa kelainan imunopatologi.

Tes untuk reaksi hipersensitivitas tipe IV

Patch test dapat menentukan etiologi reaksi yang diperantarai sel T, terutama eczematous, erupsi terinduksi obat. Tes ini dapat diaplikasikan pada kelainan kulit karena obat serta rekasi sistemik. Kegunaan metode ini tergantung dari pembawa obat dan tempat aplikasinya. *Patch test* berguna untuk antikonvulsan seperti carbamazepin dan penisilin. Metode ini terbatas penggunaannya karena terbatasnya reagen yang sesuai dengan determinan imunogenik dari obat.

Tes-tes lain

Biopsi dapat membantu menegakkan diagnosis dan perjalanan respon inflamasi, tetapi hanya hal umum saja yang bisa didapatkan (tipe infiltrat seluler, adanya edema). Pemeriksaan imunohistokimia dapat memeberikan informasi tambahan. *Tryptase* yang merupakan *mast cell specific protease* dapat meningkat pada reaksi anafilaksis. Konsentrasi yang meningkat didapatkan pada obat anestesi, lateks dan beberapa antibiotik. Tes lain yang dapat berguna antara lain basofil histamin release, proliferasi limfosit, aktivasi komplemen dan tes *lymphocyte cytotoxicity*. Tes-tes ini masih dalam penelitian, belum digunakan untuk evaluasi ADR.

PENATALAKSANAAN

Sekarang ini hanya sedikit alat yang dapat membantu evaluasi dan penatalaksanaan pasien dengan reaksi akibat obat. Alat tersebut belum ada karena keterbatasan pengetahuan mengenai patofisiologi dan faktor predisposisi timbulnya kebanyakan reaksi tersebut. Meski dengan segala keterbatasan pasien tetap harus dapat ditangani. Pendekatan terhadap pasien alergi

obat harus secara metodologis. Pertama hubungannya dengan obat harus dapat dibuktikan. Setelah hal tersebut dapat dibuktikan, tipe reaksi harus dapat ditentukan sebisa mungkin. Untuk reaksi tipe A, modifikasi dosis sebelum diberikan merupakan satu – satunya hal yang perlu dikerjakan. Toksisitas, serta efek samping dan efek sekunder dapat membaik dengan menurunkan dosis obat. Untuk reaksi tipe B, obat masih dapat diberikan kembali bila reaksi sebelumnya ringan (tinitus pada pemberian aspirin). Untuk reaksi idiosinkrasi, kewaspadaan yang lebih perlu dipertimbangkan. Pada reaksi yang berat atau mengancam nyawa penderita, obat tersebut tidak boleh diberikan kembali. Pada reaksi yang tidak terlalu berat, tes provokasi dapat dipertimbangkan.^{2,3,11-15}

Untuk reaksi tipe B, penatalaksanaannya tergantung dari mekanisme yang mendasari timbulnya reaksi. Bila tes konfirmasi tersedia dan telah divalidasi, tes tersebut harus digunakan untuk menentukan status alergi pasien (tes untuk IgE spesifik penisilin dengan Pre-Pen dan determinan campuran minor). Bila tes tersebut tidak tersedia dan pada kebanyakan kasus memang tidak ada, beberapa pendekatan dapat dilakukan. Pendekatan yang paling mudah adalah dengan menghindari obat bila obat alternatif tersedia. Bila obat alternatif tidak ada, *challenge test* bertahap dapat dikerjakan bila reaksi yang timbul sebelumnya bukan merupakan reaksi yang diperantarai IgE dan tidak merupakan reaksi yang berat dan membahayakan nyawa penderita. Bila reaksi yang sebelumnya timbul merupakan reaksi yang diperantarai IgE, desensitisasi harus dikerjakan.

1. Avoidance (menghindari paparan)

- Merupakan panduan umum, dimana kita harus menghindari penggunaan obat yang telah diketahui menyebabkan reaksi alergi pada pasien, kecuali bila obat tersebut sangat dibutuhkan dan

tidak ada obat lain yang dapat menggantikannya.

2. Premedikasi

- Penggunaan antihistamin H1 sebagai pencegahan tidak dianjurkan, karena tidak dapat mencegah terjadinya syok anafilaktik dan dapat mengaburkan gejala awal alergi obat.
- Antihistamin H1 yang dikombinasikan dengan steroid telah dibuktikan dapat menurunkan reaksi akibat media kontras radiografi.

3. Desensitisasi

- Desensitisasi harus dipertimbangkan pada pasien yang pernah mengalami reaksi yang diperantarai IgE terhadap penisilin dan memerlukan penisilin untuk terapi infeksi yang berat seperti endokarditis bakterial dan meningitis.
- Beberapa protokol telah dikemukakan dengan jalur oral maupun parenteral
- Harus dikerajakan dengan pengawasan khusus dari seorang spesialis.
- Pemberian secara oral lebih disukai karena lebih kecil kemungkinannya untuk menimbulkan reaksi yang mengancam nyawa.
- Desensitisasi juga dapat dikerjakan untuk pasien yang memerlukan sulfonamid dan cephalosporin.

Gambar 2. Skema alur penatalaksanaan ADR

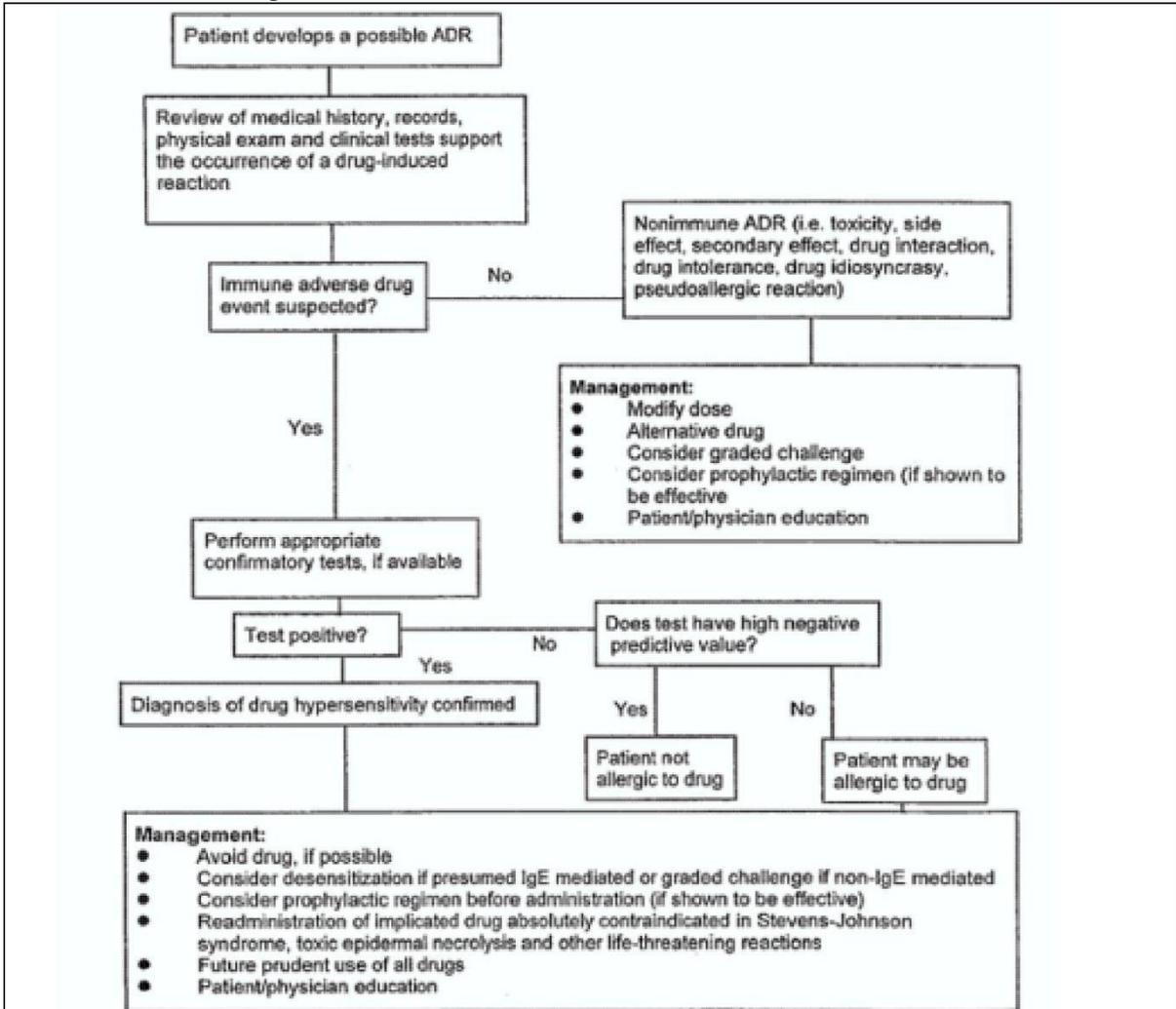


FIG 8. Algorithm for management of adverse drug reactions. Reprinted with permission of *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700. Copyright 1999.

RINGKASAN

ADR adalah setiap efek yang tidak diinginkan dari obat yang timbul pada pemberian obat dengan dosis yang digunakan untuk profilaksis, diagnosis dan terapi. Beberapa reaksi obat dapat timbul pada semua orang, sedangkan lainnya hanya dapat timbul pada orang yang suseptibel. Alergi obat merupakan reaksi imunologis

yang spesifik (timbul pada orang yang suseptibel) dan berulang bila terpapar kembali oleh obat yang mencetuskannya. Mekanisme pasti reaksi obat yang menimbulkan ADR belum jelas diketahui. ADR dapat dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu yang dapat diperkirakan, umum terjadi dan berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe A) dan yang tidak

dapat diperkirakan, jarang terjadi dan biasanya tidak berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe B). Tes diagnosis untuk reaksi hipersensitivitas yang baik termasuk anamnesa yang detil dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk mengklasifikasikan reaksi, menentukan terapi, mengidentifikasi obat yang menimbulkan reaksi tersebut dan untuk mengetahui insiden alergi terhadap obat tersebut. Tes diagnosis yang dapat dilakukan antara lain: *skin prick test*, *radio all-ergo sorbent assay*, tes provokasi, tes hemaglutinasi, *patch test*. Penatalaksanaan terpenting adalah melakukan *avoidance*, premedikasi dan desensitisasi.

DAFTAR RUJUKAN

1. Vervloet C, Durham S. ABC of allergies Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316:1511-4.
2. Gruchalla R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111 Suppl 5:48-59.
3. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105 Suppl 6:37-44.
4. Torpet LA, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(1):28-46.
5. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2004;348:6.
6. Hamilton R, Adkinson F. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J allergy clin immunol* 2003;111 Suppl 6:87-701.
7. Gruchalla R. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:475-88.
8. Adkinson F, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata J, Sandler D, et al. Task force report: future research needs For the prevention and management of Immune-mediated drug hypersensitivity Reactions The health and environmental sciences institute task force. *J allergy clin immunol* 2002;109 Suppl 4:61-78.
9. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58: 854-63.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
11. Naisbitt D J, Farrell J, Wong G, Dipta J H , Dodd C, Hopkins J, et al. Characterization of drug-specific t-cells in lamotrigine hypersensitivity, *J Allergy Clin immunol* 2003;111:1393-403.
12. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR* 1991;157:1153-61.
13. Sicherer SH, Leung DM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:170-7.
14. Sicherer SH, Leung DM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:153-63.
15. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whiehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ* 2002;23:167.

PHARMACOVIGILANCE DALAM ASPEK PENANGANAN REAKSI OBAT YANG TIDAK DIINGINKAN: SEBUAH ARTIKEL REVIEW.

Devi Meilani, Rano K.Sinuraya
Program Studi Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

ABSTRAK

Pharmacovigilance adalah ilmu dan kegiatan yang berkaitan dengan pengumpulan, deteksi, pemantauan, penilaian, dan pencegahan efek samping dengan produk farmasi. Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem *Pharmacovigilance* telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Ada tiga metode utama pelaporan *adverse drug reaction* ADR dan informasi keamanan obat, *spontaneous*, pelaporan target spontan atau *Targeted Spontaneous reporting* (TSR) dan pemantauan secara kohort atau *Cohort event monitoring* (CEM). Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem *Pharmacovigilance* telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Walaupun masih memiliki keterbatasan dalam pelaporan tingkat kejadian yang tidak dapat ditentukan tapi *pharmacovigilance* telah berkembang secara signifikan dan akan terus berkembang seiring tantangan baru yang dihadapinya.

Kata kunci: *pharmacovigilance, adverse drug reaction (ADR), spontaneous, Cohort event monitoring (CEM), Targeted Spontaneous reporting (TSR)*

ABSTRACT

Pharmacovigilance is a science and activity related to collection, detection, , monitoring, assessment and prevention of adverse drug reaction with pharmaceutical products. To minimize the risk of adverse drug reaction, the Pharmacovigilance system has been established to keep track of safety. There are three main methods reporting of adverse drug reaction (ADR) and drug safety information, spontaneous, Targeted Spontaneous reporting (TSR) and Cohort event monitoring (CEM). To minimize the risk of adverse drug reaction, the Pharmacovigilance system has been set up to keep monitoring in terms of safety. Although it still has limitations in reporting incidence rates that can not be determined but pharmacovigilance has grown significantly and will continue to grow as new challenges are faced.

Keywords: *pharmacovigilance, adverse drug reaction (ADR), spontaneous, Cohort event monitoring (CEM), Targeted Spontaneous reporting (TSR)*

Diserahkan: 13 Mei 2018, Diterima 25 Juni 2018

Pendahuluan

Pharmacovigilance adalah ilmu dan kegiatan yang berkaitan dengan pengumpulan, deteksi, penilaian, pemantauan, dan pencegahan efek samping dengan produk farmasi. Kata "*pharmacovigilance*" berasal dari *pharmakon* (obat dalam bahasa Yunani)

dan *vigilare* (awasi / pantau dalam bahasa Latin). *Pharmacovigilance* pada dasarnya menargetkan keamanan obat-obatan. Pada akhirnya, *pharmacovigilance* berkaitan dengan mengidentifikasi bahaya yang terkait dengan produk farmasi dan dengan meminimalkan risiko bahaya yang pasien dapat hadapi (WHO, 2012).

Pharmacovigilance mempelajari mengenai keamanan dan efektivitas obat untuk meminimalkan risiko yang mungkin terjadi terkait dengan penggunaan obat-obatan. *Pharmacovigilance* telah berkembang secara signifikan dan akan terus berkembang seiring tantangan baru yang dihadapinya. Dengan cepatnya penyebaran informasi di seluruh dunia, akses yang semakin mudah ke berbagai produk obat dan meningkatnya harapan publik terhadap jaminan keamanan penggunaan obat, dibutuhkan perencanaan strategis yang cermat untuk memenuhi tantangan ini (Kumar, V. 2013).

Pharmacovigilance dapat digambarkan sebagai proses yang meliputi langkah-langkah berikut:

- Mengumpulkan informasi tentang sifat, karakteristik klinis, dan efek samping dari obat
- Mendokumentasikan dan menganalisis data efek samping yang dikumpulkan untuk mendeteksi hubungan antara obat dan efek samping yang tidak diinginkan
- Menentukan tindakan perbaikan untuk menghilangkan (atau meminimalkan) bahaya yang ditimbulkan oleh efek obat yang merugikan, dan
- Memantau dampak dari tindakan perbaikan (Kumar, A. 2017).

Disamping dari kegunaannya yang dapat mengobati maupun mengurangi rasa sakit yang diakibatkan oleh penyakit, obat memiliki resiko efek samping obat yang tidak diinginkan yang merupakan penyebab utama penyakit dan kematian (Santoro, A. *et al.*, 2017.)

Efek samping obat yang tidak diinginkan/ *Adverse Drug Reactions* (ADRs) oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai respon terhadap obat yang tidak diinginkan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan untuk profilaksis, diagnosis atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis (Sharma, R. 2014),

Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem *Pharmacovigilance* telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Sistem pengaturan ini dirancang untuk mendeteksi perubahan dalam keseimbangan asas manfaat-risiko obat yang menjadi jelas selama penggunaan klinis rutin di masyarakat. Saat sinyal keamanan dievaluasi dan dikonfirmasi bahwa menunjukkan adanya sinyal bahaya, tindakan pengaturan yang tepat akan segera diambil untuk meminimalkan risiko, seperti merubah obat yang digunakan, pembatasan dosis, atau kontraindikasi (Goedecke, T. 2018).

Pokok Bahasan

Pharmacovigilance sampai saat ini masih memiliki keterbatasan dalam pelaporan tingkat kejadian yang tidak dapat ditentukan dan memprediksi berbagai macam interaksi obat. Untuk mengurangi kejadian efek samping obat yang tidak diinginkan, sangat penting untuk mengenali risiko obat yang sering menimbulkan efek samping obat yang tidak diinginkan dalam kategori terapeutiknya dan catatan demografi pasien yang mengalami efek samping obat yang tidak diinginkan (Lateef M. Khan, L. M., Al-Harhi, S. E., Omar I. Saadah, O. I., et al. 2012)

Reporting Method

Manajemen data adalah prinsip kunci *Pharmacovigilance*. Sumber data termasuk uji klinis dan non-klinis, literatur ilmiah, studi *pharmacoepidemiologic*, dan sistem pelaporan spontan. Sistem pelaporan *Pharmacovigilance* terutama bergantung pada pembentukan dan deteksi sinyal - yaitu komunikasi ADR atau *adverse drug event* (ADE) yang dibuat oleh pasien, produsen, atau penyedia layanan kesehatan ke pusat PV (*Pharmacovigilance*) yang sesuai. Pelaporan ADR yang tidak diminta atau spontan merupakan landasan pembuatan data dalam keamanan dan pengawasan obat pasca pemasaran. Namun, penelitian menunjukkan bahwa pelaporan spontan bukan metode yang cukup komprehensif untuk menghasilkan data yang diperlukan untuk membuat kesimpulan kuantitatif

tentang keamanan obat-obatan dalam jangka panjang (Ndagije et al, 2015; Pal, S. N. et al., 2013, Layton, D and Shakir, S.A. 2015).

Ada tiga metode utama pelaporan ADR dan informasi keamanan obat. Yang pertama adalah pelaporan *spontaneous*. Dua lainnya adalah metode surveilans aktif, yaitu: pemantauan kejadian cohort (CEM) dan pelaporan spontan yang ditargetkan (TSR).

a. Spontaneous

Sistem pelaporan spontan adalah tulang punggung utama *Pharmacovigilance* yang digunakan untuk membuat hipotesis tentang potensi bahaya obat-obatan yang perlu evaluasi lebih lanjut. Sistem pelaporan spontan mengatur dan mengendalikan keamanan obat-obatan. Sistem ini diterapkan dalam pengumpulan informasi pasca-pemasaran mengenai keamanan obat dan identifikasi sinyal keamanan. Akibatnya, sistem ini digunakan dalam identifikasi sinyal ADR obat-obatan yang baru di pasaran, obat-obatan yang jarang penggunaannya, dan obat-obatan untuk pengobatan penyakit yang serius. Pelaporan spontan sangat membantu dalam mengidentifikasi reaksi yang

sangat langka atau yang tidak dapat terdeteksi selama periode singkat dari uji klinis. Sistem ini memudahkan dokter, pasien dan apoteker untuk melaporkan adanya dugaan ADR ke pusat *Pharmacovigilance*. Pusat *Pharmacovigilance* mengumpulkan semua laporan ini dan memberi tahu regulator tentang ADR. Dengan metode ini, kita dapat memantau semua obat selama beredar di pasaran (Najafi, S. 2018; Sahu, R. K., Yadav, R., Prasad, P., et al., 2014).

- b. *Cohort event monitoring* (CEM)
CEM adalah studi kohort prospektif, observasional (non-intervensional), yang dilakukan pada awal fase pascapemasaran obat baru. Metode ini dirancang untuk menangkap semua reaksi yang tidak diinginkan yang terjadi pada kelompok pasien tertentu (kelompok) yang terpapar obat spesifik yang baru dipasarkan selama praktik klinis rutin. Informasi demografis dan informasi medis tentang status penyakit pasien, status kehamilan, riwayat medis masa lalu, penggunaan obat-obatan dan gejala yang muncul dikumpulkan. Peristiwa medis

baru (perubahan dalam kondisi klinis, gejala baru atau diagnosis, atau perubahan signifikan dalam parameter laboratorium) yang terjadi selama periode pembandingan yang ditetapkan sebelum memulai pengobatan yang dipantau juga dicatat pada inisiasi pengobatan. Pasien kemudian ditindaklanjuti setelah interval yang ditentukan (tinjauan pengobatan) untuk mencatat setiap efek samping baru yang dimulai setelah memulai pengobatan dengan obat yang dipantau, terlepas dari apakah obat itu diduga telah menyebabkan kejadian tersebut atau tidak. Informasi ini dikirim ke Pusat *Pharmacovigilance* Nasional (NC), di mana setiap peristiwa yang dilaporkan dinilai untuk kausalitas untuk menentukan kemungkinan bahwa peristiwa tersebut disebabkan oleh obat yang dipantau, berdasarkan sistem penilaian kausalitas WHO Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) (Suku, C. K., et al., 2015).

- c. *Targeted Spontaneous reporting*
Target spontaneous reporting (TSR) adalah metodologi yang mirip dengan pelaporan spontan,

tetapi melibatkan kelompok pasien yang terdefinisi dengan baik di mana profesional kesehatan sedang mencari ADRs tertentu. TSR adalah metode surveilans aktif dalam kelompok populasi yang terdefinisi dengan baik, sedangkan pelaporan spontan adalah metode pasif surveilans yang digunakan dalam populasi yang tidak terdefinisi. Sehingga, TSR lebih spesifik dan intens terhadap sumber daya dibandingkan pelaporan spontan. Namun, TSR menghasilkan data pelaporan dengan standar yang lebih tinggi. Metode TSR telah menunjukkan potensi kuat di negara berpenghasilan rendah dan menengah untuk pemantauan keamanan obat dalam jangka waktu yang lama pada populasi dengan beban penyakit spesifik, seperti HIV dan TB (Mehta et al., 2014; Pal, S. N., 2015).

Program pemantauan dan pelaporan ADR dapat memberikan manfaat berikut:

- Melayani informasi tentang kualitas dan keamanan produk farmasi.
- Rencana manajemen risiko.
- Mencegah efek samping yang dapat diprediksi dan membantu dalam mengukur insiden terjadinya ADR.
- Menginstruksikan tim kesehatan, pasien, apoteker dan perawat

tentang efek obat yang merugikan dan menciptakan kesadaran mengenai ADR (Sowmyanarayan, S., Banerjee, S. 2018.)

Tantangan yang dihadapi dalam pemantauan dan pelaporan ADR

- Deteksi Sinyal
Dengan peningkatan jumlah data yang melonjak, batasan yang semakin menonjol muncul sehubungan dengan deteksi sinyal manual. Ada kebutuhan mendesak untuk menyadari bahwa deteksi sinyal berbasis komputer diperlukan secara efektif dengan memanfaatkan sejumlah besar data dalam database nasional.
- Pengawasan Aktif Produk Farmasi Pasca Pemasaran
Memperkuat penelitian tentang efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh obat; pendekatan yang efektif harus diambil untuk mengintegrasikan sumber daya kerjasama antara rumah sakit dan lembaga penelitian
- Sistem *Pharmacovigilance* untuk Obat Tradisional Cina
Spesifisitas TCM (*Tradirional Chinese Medicine*) dan faktor risiko yang mempengaruhi keamanan TCM, komposisi yang beragam, asal tanaman yang berbeda dan nama obat yang tidak seragam biasanya merupakan tantangan

besar bagi *Pharmacovigilance* dalam TCM.

- Komunikasi, Pelatihan, dan Berbagi Informasi

Dengan wilayah teritorial yang luas dan populasi yang besar, komunikasi dan pembelajaran bersama harus difasilitasi antara lembaga pemantauan melalui pelatihan, berbagi pengalaman dan kolaborasi penelitian untuk meningkatkan tingkat kemampuan *Pharmacovigilance* secara keseluruhan (Zhang, L., Lisa, Y. L., Wong, et al., 2014.)

Metode yang saat ini digunakan dalam *Pharmacovigilance* perlu mengoptimalkan penggunaan informasi yang dilaporkan dari pasien. Untuk membuat sebagian besar informasi dari pasien, sistem yang kami gunakan untuk mengumpulkan, mengkode dan merekam informasi yang dilaporkan pasien dan metodologi yang diterapkan untuk deteksi sinyal dan penilaian perlu dikembangkan lebih lanjut, seperti bentuk khusus pasien, pengembangan tingkat keparahan penilaian dan evolusi struktur database dan metode deteksi sinyal diterapkan (Linda Haïrmark, L., June Raine, J., Hubert Leufkens, H., et al. 2016).

Sehingga peran mendasar dari pusat *Pharmacovigilance* adalah untuk mengumpulkan dan memproses data mengenai ADR dan untuk mendukung

dalam identifikasi reaksi efek samping obat yang tidak diinginkan. Tindakan pusat berfungsi untuk mengurangi risiko yang terkait dengan penggunaan obat, meningkatkan kualitas hidup pasien, dan meminimalkan biaya kesehatan (Lobo, M, Pinheiro, S, Castro, J. Et al., 2013).

Untuk mencapai efek yang diinginkan, intervensi regulasi diharapkan dapat mengarah pada perubahan dalam pengetahuan, sikap, individu (pasien, konsumen, profesional kesehatan) dan organisasi. Mengukur dampak intervensi *Pharmacovigilance* merupakan suatu tantangan karena pengobatan dan gejala penyakit sering kali tumpang tindih, dengan kemungkinan adanya jeda waktu yang signifikan hingga efek klinis dapat terlihat. Hal ini juga dapat menjadi sulit ketika mengevaluasi keputusan yang berkaitan dengan produk yang penggunaannya rendah dengan hasil klinis potensial yang jarang terjadi atau bahkan beberapa intervensi terjadi secara bersamaan. (Laporte JR, 2016).

Untuk mengatasi kesenjangan pengetahuan mengenai *Pharmacovigilance* dalam masyarakat global, Komite Penaksiran Risiko Obat-obatan *Pharmacovigilance* di Eropa atau *European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) diadopsi pada tahun 2016. Ini merupakan sebuah strategi yang bertujuan untuk menilai apakah *Pharmacovigilance* telah

mencapai tujuan yang direncanakan dan untuk mengidentifikasi di area mana kinerja dapat ditingkatkan (EMA, 2017). Seperti disebutkan sebelumnya, sistem pelaporan ADR sukarela memiliki berbagai keterbatasan. Alternatif menyeluruh adalah sistem pengawasan aktif yang terkait dengan data berskala besar dan terkomputerisasi dan transisi ini akan menjadi tren global. Administrasi Makanan dan Obat AS (FDA) dan pusat kerja sama mereka, Harvard Pilgrim Healthcare Institute, mengembangkan sistem *Pharmacovigilance* aktif berdasarkan catatan medis elektronik, bernama program Sentinel. Saat ini, program Sentinel membantu pengambilan keputusan regulasi dan tindakan agensi FDA, seperti penarikan, penarikan, perubahan label, keamanan, dan komunikasi risiko (Seong JM, Park BJ 2015; Plat et al., 2012; Food and Drug Administration; 2017).

Perubahan ini harus terjadi tanpa membuat celah dalam sistem *Pharmacovigilance* saat ini. Sistem pelaporan ADR sukarela sebelumnya harus lebih diaktifkan dengan memasukkan tidak hanya rumah sakit tersier, tetapi juga fasilitas perawatan medis primer dan sekunder, apotek, perusahaan farmasi, kelompok profesional terkait lainnya, dan organisasi konsumen. Selain pelaporan ADR, RPVC harus menjaga fungsi keselamatan publik seperti pendidikan dan konseling tentang penggunaan obat yang

aman. Berdasarkan semua upaya untuk meminimalkan kesenjangan transisi dan untuk mengelola dan mencegah ADR secara lebih efektif, *Pharmacovigilance* di Korea akan mengembangkan sistem surveilans aktif baru bekerja sama dengan sistem pelaporan spontan yang sudah ada (Kang, D. Y., Ahn, K. M, Kang, H. R., et al., 2017).

Kesimpulan

Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem *Pharmacovigilance* telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Walaupun masih memiliki keterbatasan dalam pelaporan tingkat kejadian yang tidak dapat ditentukan tapi *pharmacovigilance* telah berkembang secara signifikan dan akan terus berkembang seiring tantangan baru yang dihadapinya.

DAFTAR PUSTAKA

- FDA's Sentinel Initiative [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2017 [updated 2016 Dec 14; cited 2017 May 7]. Available from: <https://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/ucm2007250.htm>
- Goedecke, T. 2018. Measuring the impact of medicines regulatory interventions – Systematic review and methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol* 84:419–433
- Kang, D. Y., Ahn, K. M, Kang, H. R., et al., 2017. Past, present, and future of *Pharmacovigilance* in Korea. *Asia Pac Allergy* 7:173-178

- Kumar, V. 2013. Challenges and Future Consideration for *Pharmacovigilance*. *J Pharmacovigilance* 1:1-3
- Kumar, A. *Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes*. *Am J Health-Syst Pharm*. 2017; 74: e101-7
- Laporte JR. Fifty years of *Pharmacovigilance* - medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25:725-32
- Lateef M. Khan, L. M., Al-Harthi, S. E., Omar I. Saadah, O. I., et al. 2012. Impact of *Pharmacovigilance* on adverse drug reactions reporting in hospitalized internal medicine patients at Saudi Arabian teaching hospital. *Saudi Med*. 33:8 863-8
- Layton, D. and Shakir, S.A. 2015. Specialist cohort event monitoring studies: A new study method for risk management in *Pharmacovigilance*. *Drug Safety*, 38(2), pp.153-163.
- Linda Ha`rmark, L., June Raine, J., Hubert Leufkens, H., et al. 2016. Patient-Reported Safety Information: A Renaissance of Pharmacovigilance. Springer International Publishing
- Lobo, M, Pinheiro, S, Castro, J. Et al., 2013. Adverse drug reaction monitoring: support for *Pharmacovigilance* at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacology and Toxicology* 14(5):1-7
- Mehta, U., Dheda, M., Steel, G., Blockman, M., Ntilivamunda, A., Maartens, G., Pillay, Y. and Cohen, K. 2014. Strengthening *Pharmacovigilance* in South Africa. *South African Medical Journal*, 104(2), pp.104-106
- Najafi, S. 2018. Importance of *Pharmacovigilance* and the Role of Healthcare Professionals. *Journal of Pharmacovigilance*. 6:1
- Ndagije, H., Nambasa, V., Namagala, E., Nassali, H., Kajungu, D., Sematiko, G., Olsson, S. and Pal, S. 2015. Targeted spontaneous reporting of suspected renal toxicity in patients undergoing highly active anti-retroviral therapy in two public health facilities in Uganda. *Drug Safety*, 38(4), pp.395-408.
- Pal, S.N., Duncombe, C., Falzon, D. and Olsson, S. 2013. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: Complementing spontaneous reporting systems. *Drug Safety*, 36(2), pp.75-81.
- Pal, S.N., Olsson, S. and Brown, E.G. 2015. The monitoring medicines project: A multinational *Pharmacovigilance* and public health project. *Drug Safety*, 38(4), pp.319-328
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*. PRAC strategy on measuring the impact of *Pharmacovigilance* activities (Rev 1) (EMA/165407/2017). 2017. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/01/WC500199756.pdf (Diakses 20 April 2018).
- Sahu, R. K., Yadav, R., Prasad, P., et al., 2014. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for *Pharmacovigilance*. SpringerPlus 2014, 3:695
- Santoro, A. Genov, G. Spooner, A. Et al., 2017. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union *Pharmacovigilance* System Works. CrossMark:855-9
- Seong JM, Park BJ. Recent advance in *Pharmacovigilance* activities of World Health Organization and U.S. Food and Drug Administration. *Korean Public Health Res* 2015;41:19-28.
- Sharma, R. 2014. *Pharmacovigilance* and adverse drug reaction reporting perspectives among interns and postgraduates of a teaching hospital. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* Vol 5(4):248-250
- Sowmyanarayan, S., Banerjee, S. 2018. Monitoring of adverse drug reactions in medicine, paediatric and surgical departments of a tertiary care hospital: a prospective observational study. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 7(4):778-782

Suku, C. K., Hill, G., Sabblah, G.,³ *et al.*, 2015. Experiences and Lessons From Implementing Cohort Event Monitoring Programmes for Antimalarials in Four African Countries: Results of a Questionnaire-Based Survey. p1-12 World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products: International Publishing. 765-770

reporting system for the general public. Geneva: World Health Organization; 2012

Zhang, L., Lisa, Y. L., Wong, et al., 2014. *Pharmacovigilance* in China: Current Situation, Successes and Challenges. Springer In

PRAKTIKUM IV INTERAKSI OBAT

I. Tujuan

Setelah pelaksanaan praktikum mahasiswa harus dapat :

1. Menyebutkan dan menjelaskan mekanisme terjadinya interaksi obat baik secara farmasetika (inkompatibilitas), interaksi obat secara farmakokinetik dan interaksi obat secara farmakodinamik.
2. Menyebutkan contoh obat-obat yang sering mengalami interaksi baik secara farmasetika (inkompatibilitas), farmakokinetik dan farmakodinamik.
3. Menjelaskan efek potensial dan rekomendasi yang dianjurkan ketika menghadapi interaksi obat tersebut (berikan beberapa contoh).

II. Prosedur Kerja

Baca dan cermatilah setiap jurnal yang diberikan lalu berikan telaah atas Jurnal Interaksi Obat yang saudara baca ke dalam ringkasan singkat dalam bentuk microsoft power point, kemudian lakukan presentasi hasil telaah jurnal tersebut.

INTERAKSI OBAT DAN BEBERAPA IMPLIKASINYA

Retno Gitawati

Abstract

Drug-drug interactions can initiate undesirable or adverse effects. This could have a clinical implication and could also become serious health problems. Since a large number of drugs are introduced and marketed every year, new interactions between concomitant medications might possibly increase. The safety profile of drugs including the impacts of drug-drug interactions can be provided from pharmacoepidemiology and pharmacovigilance data.

There are some mechanisms of drug-drug interactions, i.e. pharmaceuticals interaction, pharmacokinetics and pharmacodynamics interactions. However, only pharmacodynamic interaction can be predicted and the effect usually applies equally to any drugs in the same class therapy. On the other hand, pharmacokinetic interactions cannot be predicted or extrapolated to any drugs in the same class therapy because of differences in their pharmacokinetics profiles. Information on how is the mechanism of drug-drug interaction is needed, so the possible adverse effect due to drug-drug interactions can be anticipated.

Keywords: drug-drug interaction, adverse effect, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Pendahuluan.

Interaksi obat terjadi jika efek suatu obat (*index drug*) berubah akibat adanya obat lain (*precipitant drug*), makanan, atau minuman. Interaksi obat dapat menghasilkan efek yang memang dikehendaki (*Desirable Drug Interaction*), atau efek yang tidak dikehendaki (*Undesirable/Adverse Drug Interactions = ADIs*) yang lazimnya menyebabkan efek samping obat dan/atau toksisitas karena meningkatnya kadar obat di dalam plasma, atau sebaliknya menurunnya kadar obat dalam plasma yang menyebabkan hasil terapi menjadi tidak optimal. Sejumlah besar obat baru yang dilepas di pasaran setiap tahunnya menyebabkan munculnya interaksi baru antar obat akan semakin sering terjadi.¹

Beberapa laporan studi menyebutkan proporsi interaksi obat dengan obat lain (antar obat) berkisar antara 2,2% sampai 30% terjadi pada pasien rawat-inap dan 9,2% sampai 70,3% terjadi pada pasien-pasien rawat jalan, walaupun kadang-kadang evaluasi interaksi obat tersebut memasukkan pula interaksi secara teoretik selain interaksi obat sesungguhnya yang ditemukan dan terdokumentasi.² Di Amerika Serikat, insidens interaksi obat yang mengakibatkan reaksi efek samping sebanyak 7,3% terjadi di rumah sakit, lebih dari 88% terjadi pada pasien geriatrik di

rumah sakit, lebih dari 77% terjadi pada pasien HIV yang diobati dengan obat-obat penghambat protease.³⁻⁵ Sedangkan di Indonesia, data yang pasti mengenai insidens interaksi obat masih belum terdokumentasi antara lain juga karena belum banyak studi epidemiologi dilakukan di Indonesia untuk hal tersebut.

Sebagian besar informasi diperoleh dari laporan-laporan kasus terpisah, uji-uji klinik, dan/atau studi-studi farmakokinetik pada subyek sehat dan usia muda yang tidak sedang menggunakan obat-obat lainnya, sehingga untuk menetapkan risiko efek samping akibat suatu interaksi obat pada seorang pasien tertentu seringkali tidak dapat secara langsung. Profil keamanan suatu obat seringkali baru didapatkan setelah obat tersebut sudah digunakan cukup lama dan secara luas di masyarakat, termasuk oleh populasi pasien yang sebelumnya tidak terwakili dalam uji klinik obat tersebut. Konsekuensinya, diperlukan beberapa bulan atau bahkan tahun sebelum diperoleh data yang memadai tentang masalah efek samping akibat interaksi obat. Namun, studi *pharmacovigilance* dan *post marketing surveillance* yang antara lain di kelola oleh industri farmasi diharapkan berperan cukup besar guna mendapatkan data interaksi dan efek

* Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Badan Litbangkes

samping obat, terutama untuk obat-obat baru yang semakin banyak muncul dan beredar di pasaran.

Informasi mengenai seberapa sering seseorang mengalami risiko efek samping karena interaksi obat, dan seberapa jauh risiko efek samping dapat dikurangi diperlukan jika akan mengganti obat yang berinteraksi dengan obat alternatif. Dengan mengetahui bagaimana mekanisme interaksi antar obat, dapat diperkirakan kemungkinan efek samping yang akan terjadi dan melakukan antisipasi. Makalah ini bermaksud menguraikan beberapa mekanisme interaksi antar obat dan implikasi klinik akibat efek samping yang terjadi karena interaksi tersebut.

Mekanisme terjadinya interaksi-obat

Mekanisme interaksi obat dapat melalui beberapa cara, yakni 1) interaksi secara farmasetik (inkompatibilitas); 2) interaksi secara farmakokinetik dan 3) interaksi secara farmakodinamik.

(1) Interaksi farmasetik:

Interaksi farmasetik atau disebut juga inkompatibilitas farmasetik bersifat langsung dan dapat secara fisik atau kimiawi, misalnya terjadinya presipitasi, perubahan warna, tidak terdeteksi (*invisible*), yang selanjutnya menyebabkan obat menjadi tidak aktif. Contoh: interaksi karbenisilin dengan gentamisin terjadi inaktivasi; fenitoin dengan larutan dextrosa 5% terjadi presipitasi; amfoterisin B dengan larutan NaCl fisiologik, terjadi presipitasi.

(2) Interaksi farmakokinetik:

Interaksi dalam proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat.⁶ Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasikan (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas terapi, disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia, yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda. Contohnya, interaksi farmakokinetik oleh simetidin tidak dimiliki oleh H₂-bloker lainnya; interaksi oleh terfenadin, aztemizole tidak dimiliki oleh antihistamin non-sedatif lainnya.

Interaksi yang terjadi pada proses absorpsi gastrointestinal

Mekanisme interaksi yang melibatkan absorpsi gastrointestinal dapat terjadi melalui beberapa cara: (1) secara langsung, sebelum absorpsi; (2) terjadi perubahan pH cairan gastrointestinal; (3) penghambatan transport aktif gastrointestinal; (4) adanya perubahan flora usus dan (5) efek makanan.

Interaksi yang terjadi secara langsung sebelum obat diabsorpsi contohnya adalah interaksi antibiotika (tetrasiklin, fluoroquinolon) dengan besi (Fe) dan antasida yang mengandung Al, Ca, Mg, terbentuk senyawa *chelate* yang tidak larut sehingga obat antibiotika tidak diabsorpsi. Obat-obat seperti digoksin, siklosporin, asam valproat menjadi inaktif jika diberikan bersama adsorben (kaolin, *charcoal*) atau *anionic exchange resins* (kolestiramin, kolestipol).

Terjadinya perubahan pH cairan gastrointestinal, misalnya peningkatan pH karena adanya antasida, penghambat-H₂, ataupun penghambat pompa-proton akan menurunkan absorpsi basa-basa lemah (misal, ketokonazol, itrakonazol) dan akan meningkatkan absorpsi obat-obat asam lemah (misal, glibenklamid, glipizid, tolbutamid). Peningkatan pH cairan gastrointestinal akan menurunkan absorpsi antibiotika golongan selafosporin seperti sefuroksim aksetil dan sefpodoksim proksetil

Mekanisme interaksi melalui penghambatan transport aktif gastrointestinal, misalnya *grapefruit juice*, yakni suatu inhibitor protein transporter *uptake pump* di saluran cerna, akan menurunkan bioavailabilitas beta-bloker dan beberapa antihistamin (misalnya, fexofenadin) jika diberikan bersama-sama.⁷ Pemberian digoksin bersama *inhibitor transporter efflux pump* P-glikoprotein (a.l. ketokonazol, amiodarone, quinidin) akan meningkatkan kadar plasma digoksin sebesar 60–80% dan menyebabkan intoksikasi (blokade jantung derajat-3), menurunkan ekskresinya lewat empedu, dan menurunkan sekresinya oleh sel-sel tubulus ginjal proksimal.⁸

Adanya perubahan flora usus, misalnya akibat penggunaan antibiotika berspektrum luas yang mensupresi flora usus dapat menyebabkan menurunnya konversi obat menjadi komponen aktif. Efek makanan terhadap absorpsi terlihat misalnya pada penurunan absorpsi penisilin, rifampisin, INH, atau peningkatan absorpsi HCT, fenitoin, nitrofurantoin, halofantrin, albendazol, mebendazol karena pengaruh adanya makanan. Makanan juga dapat menurunkan metabolisme

lintas pertama dari propranolol, metoprolol, dan hidralazine sehingga bioavailabilitas obat-obat tersebut meningkat, dan makanan berlemak meningkatkan absorpsi obat-obat yang sukar larut dalam air seperti griseovulvin dan danazol.⁶

Interaksi yang terjadi pada proses distribusi.

Mekanisme interaksi yang melibatkan proses distribusi terjadi karena pergeseran ikatan protein plasma. Interaksi obat yang melibatkan proses distribusi akan bermakna klinik jika: (1) obat indeks memiliki ikatan protein sebesar $\geq 85\%$, volume distribusi (V_d) obat $\leq 0,15$ l/kg dan memiliki batas keamanan sempit; (2) obat presipitan berikatan dengan albumin pada tempat ikatan (*binding site*) yang sama dengan obat indeks, serta kadarnya cukup tinggi untuk menempati dan menjenuhkan *binding-site* nya [9]. Contohnya, fenilbutazon dapat menggeser warfarin (ikatan protein 99%, $V_d = 0,14$ l/kg) dan tolbutamid (ikatan protein 96%, $V_d = 0,12$ l/kg) sehingga kadar plasma warfarin dan tolbutamid bebas meningkat. Selain itu, fenilbutazon juga menghambat metabolisme warfarin dan tolbutamid.

Interaksi yang terjadi pada proses metabolisme obat.

Mekanisme interaksi dapat berupa (1) penghambatan (inhibisi) metabolisme, (2) induksi metabolisme, dan (3) perubahan aliran darah hepatic.⁹

Hambatan ataupun induksi enzim pada proses metabolisme obat terutama berlaku terhadap obat-obat atau zat-zat yang merupakan substrat enzim mikrosom hati sitokrom P450 (CYP).¹⁰ Beberapa isoenzim CYP yang penting dalam metabolisme obat, antara lain: CYP2D6 yang dikenal juga sebagai debrisoquin hidroksilase dan merupakan isoenzim CYP pertama yang diketahui, aktivitasnya dihambat oleh obat-obat seperti kuinidin, paroxetine, terbinafine; CYP3A yang memetabolisme lebih dari 50% obat-obat yang banyak digunakan dan terdapat selain di hati juga di usus halus dan ginjal, antara lain dihambat oleh ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, diltiazem, nefazodon; CYP1A2 merupakan enzim pemetabolis penting di hati untuk teofilin, kofein, klozapin dan R-warfarin, dihambat oleh obat-obat seperti siprofloksasin, fluvoksamin.¹¹⁻¹⁶ TABEL 1 menunjukkan contoh isoenzim CYP serta

beberapa contoh substrat, inhibitor dan induktornya.

Interaksi inhibitor CYP dengan substratnya akan menyebabkan peningkatan kadar plasma atau peningkatan bioavailabilitas sehingga memungkinkan aktivitas substrat meningkat sampai terjadinya efek samping yang tidak dikehendaki. Berikut ini adalah contoh-contoh interaksi yang melibatkan *inhibitor* CYP dengan substratnya:¹²

- (1) Interaksi terfenadin, astemizol, cisapride (substrat CYP3A4/5) dengan ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, atau klaritromisin (inhibitor poten CYP3A4/5) akan meningkatkan kadar substrat, yang menyebabkan toksisitas berupa perpanjangan interval QT yang berakibat terjadinya aritmia ventrikel (*torsades de pointes*) yang fatal (*cardiac infarct*).
- (2) Interaksi triazolam, midazolam (substrat) dengan ketokonazol, eritromisin (inhibitor) akan meningkatkan kadar substrat, meningkatkan bioavailabilitas (AUC) sebesar 12 kali, yang berakibat efek sedasi obat-obat sedative di atas meningkat dengan jelas.

Induktor atau zat yang menginduksi enzim pemetabolis (CYP) akan meningkatkan sistensis enzim tersebut. Interaksi induktor CYP dengan substratnya menyebabkan laju kecepatan metabolisme obat (substrat) meningkat sehingga kadarnya menurun dan efikasi obat akan menurun; atau sebaliknya, induksi CYP menyebabkan meningkatnya pembentukan metabolit yang bersifat reaktif sehingga memungkinkan timbulnya risiko toksik. Berikut adalah contoh-contoh interaksi yang melibatkan *induktor* CYP dengan substratnya:

- (1) Kontraseptik oral (hormon estradiol) dengan adanya induktor enzim seperti rifampisin, deksametason, menyebabkan kadar estradiol menurun sehingga efikasi kontraseptik oral menurun
- (2) Asetaminofen (parasetamol) yang merupakan substrat CYP2E1, dengan adanya induktor enzim seperti etanol, INH, fenobarbital yang diberikan secara terus menerus (kronik), menyebabkan peningkatan metabolisme asetaminofen menjadi metabolit reaktif sehingga meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksitas.
- (3) Teofilin (substrat CYP1A2) pada perokok (hidrokarbon polisiklik aromatik pada asap

sigaret adalah induktor CYP1A2), atau jika diberikan bersama karbamazepin (induktor), akan meningkatkan metabolisme teofilin sehingga diperlukan dosis teofilin lebih tinggi. Tetapi jika pemberian karbamazepin dihentikan sementara dosis teofilin tidak diubah, dapat terjadi intoksikasi teofilin yang berat.

Interaksi yang terjadi pada proses ekskresi obat.

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi pada proses ekskresi melalui empedu dan pada sirkulasi enterohepatik, sekresi tubuli ginjal, dan karena terjadinya perubahan pH urin. Gangguan dalam ekskresi melalui empedu terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, contohnya kuinidin menurunkan ekskresi empedu digoksin, probenesid menurunkan ekskresi empedu rifampisin. Obat-obat tersebut memiliki sistem transporter protein yang sama, yaitu P-glikoprotein.¹⁷ Obat-obat yang menghambat P-glikoprotein di intestin akan meningkatkan bioavailabilitas substrat P-glikoprotein, sedangkan hambatan P-glikoprotein di ginjal dapat menurunkan ekskresi ginjal substrat. Contoh, itrakonazol, suatu inhibitor P-glikoprotein di ginjal, akan menurunkan klirens ginjal digoksin (substrat P-glikoprotein) jika diberikan bersama-sama, sehingga kadar plasma digoksin akan meningkat.¹⁸

Sirkulasi enterohepatik dapat diputuskan atau diganggu dengan mengikat obat yang dibebaskan atau dengan mensupresi flora usus yang menghidrolisis konjugat obat, sehingga obat tidak dapat direabsorpsi. Contoh: kolestiramin,-- suatu *binding agents*--, akan mengikat *parent drug* (misalnya warfarin, digoksin) sehingga reabsorpsinya terhambat dan klirens meningkat. Antibiotik berspektrum luas (misalnya rifampisin, neomisin) yang mensupresi flora usus dapat mengganggu sirkulasi enterohepatik metabolit konjugat obat (misalnya kontrasepsi oral/hormonal) sehingga konjugat tidak dapat dihidrolisis dan reabsorpsinya terhambat dan berakibat efek kontrasepsi menurun.

Penghambatan sekresi di tubuli ginjal terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, terutama sistem transport untuk obat bersifat asam dan metabolit yang juga bersifat asam. Contoh: fenilbutazon dan indometasin menghambat sekresi ke tubuli ginjal obat-obat diuretik tiazid dan

furosemid, sehingga efek diuretiknya menurun; salisilat menghambat sekresi probenesid ke tubuli ginjal sehingga efek probenesid sebagai urikosurik menurun.

Perubahan pH urin akibat interaksi obat akan menghasilkan perubahan klirens ginjal melalui perubahan jumlah reabsorpsi pasif di tubuli ginjal. Interaksi ini akan bermakna klinik jika: (1) fraksi obat yang diekskresi utuh oleh ginjal cukup besar (> 30%), dan (2) obat berupa basa lemah dengan pKa 7,5 - 10 atau asam lemah dengan pKa 3,0 - 7,5. Beberapa contoh antara lain: obat bersifat basa lemah (amfetamin, efedrin, fenfluramin, kuinidin) dengan obat yang mengasamkan urin (NH₄Cl) menyebabkan klirens ginjal obat-obat pertama meningkat sehingga efeknya menurun; obat-obat bersifat asam (salisilat, fenobarbital) dengan obat-obat yang membasakan urin seperti antasida (mengandung NaHCO₃, Al(OH)₃, Mg(OH)₂), akan meningkatkan klirens obat-obat pertama, sehingga efeknya menurun.

(3) Interaksi farmakodinamik:

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasi ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena klasifikasi obat adalah berdasarkan efek farmakodinamiknya. Selain itu, umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat.^{6, 19}

Contoh interaksi obat pada reseptor yang bersifat antagonistik misalnya: interaksi antara β -bloker dengan agonis- β_2 pada penderita asma; interaksi antara penghambat reseptor dopamin (haloperidol, metoclo-pramid) dengan levodopa pada pasien parkinson. Beberapa contoh interaksi obat secara fisiologik serta dampaknya antara lain sebagai berikut: interaksi antara aminoglikosida dengan furosemid akan meningkatkan risiko ototoksik dan nefrotoksik dari aminoglikosida; β -bloker dengan verapamil menimbulkan gagal jantung, blok AV, dan bradikardi berat; benzodiazepin dengan etanol meningkatkan depresi susunan saraf pusat (SSP); kombinasi

obat-obat trombolitik, antikoagulan dan anti platelet menyebabkan perdarahan.

Penggunaan diuretik kuat (misal furosemid) yang menyebabkan perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit seperti hipokalemia, dapat meningkatkan toksisitas digitalis jika diberikan bersama-sama. Pemberian furosemid bersama relaksan otot (misal, d-tubokurarin) menyebabkan paralisis berkepanjangan. Sebaliknya, penggunaan diuretik hemat kalium (spironolakton, amilorid) bersama dengan penghambat ACE (kaptopril) menyebabkan hiperkalemia. Kombinasi anti hipertensi dengan obat-obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) yang menyebabkan retensi garam dan air, terutama pada penggunaan jangka lama, dapat menurunkan efek antihipertensi.

Implikasi klinis interaksi obat.

Interaksi obat sering dianggap sebagai sumber terjadinya efek samping obat (*adverse drug reactions*), yakni jika metabolisme suatu obat indeks terganggu akibat adanya obat lain (*precipitant*) dan menyebabkan peningkatan kadar plasma obat indeks sehingga terjadi toksisitas. Selain itu interaksi antar obat dapat menurunkan efikasi obat. Interaksi obat demikian tergolong sebagai interaksi obat "yang tidak dikehendaki" atau *Adverse Drug Interactions* (ADIs). Meskipun demikian, beberapa interaksi obat tidak selalu harus dihindari karena tidak selamanya serius untuk mencederai pasien.

Interaksi obat yang tidak dikehendaki (ADIs)

Interaksi obat yang tidak dikehendaki (ADIs) mempunyai implikasi klinis jika: (1) obat indeks memiliki batas keamanan sempit; (2) mula kerja (*onset of action*) obat cepat, terjadi dalam waktu 24 jam; (3) dampak ADIs bersifat serius atau berpotensi fatal dan mengancam kehidupan; (4) indeks dan obat presipitan lazim digunakan dalam praktek klinik secara bersamaan dalam kombinasi.^{1,19}

Banyak faktor berperan dalam terjadinya ADIs yang bermakna secara klinik, antara lain faktor usia, faktor penyakit, genetik, dan penggunaan obat-obat preskripsi bersama-sama beberapa obat-obat OTC sekaligus. Usia lanjut lebih rentan mengalami interaksi obat. Pada penderita diabetes melitus usia lanjut yang disertai menurunnya fungsi ginjal, pemberian penghambat ACE (misal: kaptopril) bersama diuretik hemat kalium (misal: spironolakton, amilorid, triamteren) menyebabkan terjadinya hiperkalemia

yang mengancam kehidupan. Beberapa penyakit seperti penyakit hati kronik dan kongesti hati menyebabkan penghambatan metabolisme obat-obat tertentu yang dimetabolisme di hati (misalnya simetidin) sehingga toksisitasnya dapat meningkat. Pemberian relaksans otot bersama aminoglikosida pada penderita miopati, hipokalemia, atau disfungsi ginjal, dapat menyebabkan efek relaksans otot meningkat dan kelemahan otot meningkat.

Polimorfisme adalah salah satu faktor genetik yang berperan dalam interaksi obat. Pemberian fenitoin bersama INH pada kelompok polimorfisme asetilator lambat dapat menyebabkan toksisitas fenitoin meningkat. Obat-obat OTC seperti antasida, NSAID dan rokok yang banyak digunakan secara luas dapat berinteraksi dengan banyak sekali obat-obat lain. Ringkasan beberapa interaksi obat yang berpotensi serius tergambar pada TABEL 2.¹

Interaksi obat yang dikehendaki

Adakalanya penambahan obat lain justru diperlukan untuk meningkatkan atau mempertahankan kadar plasma obat-obat tertentu sehingga diperoleh efek terapeutik yang diharapkan. Selain itu, penambahan obat lain diharapkan dapat mengantisipasi atau mengantagonis efek obat yang berlebihan. Penambahan obat lain dalam bentuk kombinasi (tetap ataupun tidak tetap) kadang-kadang disebut *pharmacoenhancement*, juga sengaja dilakukan untuk mencegah perkembangan resistensi, meningkatkan kepatuhan, dan menurunkan biaya terapi karena mengurangi regimen dosis obat yang harus diberikan.²⁰⁻²²

Tabel 1 adalah contoh-contoh interaksi antar obat yang diharapkan menghasilkan efek yang dikehendaki.

Kombinasi suatu anti aritmia yang memiliki waktu paruh singkat misalnya prokainamid, dengan simetidin dapat mengubah parameter farmakokinetik prokainamid. Simetidin akan memperpanjang waktu paruh prokainamid dan memperlambat eliminasinya. Dengan demikian frekuensi pemberian dosis prokainamid sebagai anti aritmia dapat dikurangi dari setiap 4-6 jam menjadi setiap 8 jam/hari, sehingga kepatuhan dapat ditingkatkan.²⁰

Dalam regimen pengobatan HIV, diperlukan kombinasi obat-obat penghambat protease untuk terapi HIV dengan tujuan mengubah profil farmakokinetik obat-obat

tersebut. Misalnya, penghambat protease lopinavir jika diberikan tunggal menunjukkan bioavailabilitas rendah sehingga tidak dapat mencapai kadar plasma yang memadai sebagai antivirus. Dengan mengombinasikan lopinavir dengan ritonavir dosis rendah, maka bioavailabilitas lopinavir akan meningkat dan obat mampu menunjukkan efikasi sebagai antiviral. Ritonavir dosis rendah tidak memiliki efek antiviral namun cukup adekuat untuk

menghambat metabolisme lopinavir oleh CYP3A4 di usus dan hati.²²

Kombinasi obat-obat anti malaria dengan mula kerja cepat tetapi waktu paruhnya singkat (misal, artemisinin) dengan obat anti malaria lain yang memiliki waktu paruh lebih panjang, akan meningkatkan efektivitas obat anti malaria tersebut dan mengurangi relaps. Kombinasi obat-obat anti tuberkulosis diharapkan akan memperlambat terjadinya resistensi.

Tabel 1. Daftar Isozim CYP, substrat, inhibitor dan induktor CYP¹³

Isoenzim CYP	SUBSTRAT	INHIBITOR	INDUKTOR
CYP2D6	Amitriptilin	Amiodarone	Rifampisin
	betabloker	celecoxib	
	debrisokuin	difenhidramin	
	fenasetin	flufenazin	
	haloperidol	halofantrin	
	kodein	klorpromazin	
	metoprolol	kuinidin	
	metoklopramid	metadon	
	prokainamid	ranitidin	
	propranolol	ritonavir	
	tramadol	simetidin	
	diazepam	Fluoksetin	Karbamazepin
	flunitrazepam	indometazin	fenobarbital
	CYP2C19	heksobarbital	ketokonazol
imipramin		omeprazol	rifampisin
klomipramin		probenesid	
lansoprazol		ritonavir	
kontraseptik oral		simetidin	
CYP3A4/5	astemizol	Ketokonazol	Dexametazon
	asetaminofen	itrakonazol	etanol
	cisapride	eritromisin	rifampisin
	terfenadin	klaritromisin	INH
	triazolam	<i>grapefruit juice</i>	
	midazolam	ritonavir	
	felodipin	diltiazem	
	karbamazepin		
	simva-/lovastatin		
	CYP 1A2	teofilin	siprofloksasin
kofein		fluvoksamin	karbamazepin
klozapin			barbiturat
warfarin			asap rokok
			<i>charcoal grill-meat</i>

Tabel 2. Ikhtisar Beberapa Interaksi Obat Serius¹

Interaksi	Efek potensial	Waktu mula munculnya efek	Keterangan dan Rekomendasi
Warfarin <i>dengan</i> siprofloksasin, klaritromisin, eritromisin, metronidazol, atau ko-trimoksazol	Efek warfarin meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Pilih/ganti antibiotika alternative
Warfarin <i>dengan</i> asetaminofen	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Sedapat mungkin guna-ka-i dosis asetaminofen terendah, monitor INR
Warfarin <i>dengan</i> asetosal	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Batasi dosis asetosal 100mg/hari dan monitor INR
Warfarin <i>dengan</i> NSAID	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Sedapat mungkin hindari penggunaan obat-obat tsb bersamaan. Jika diperlukan penggunaan bersama, gunakan inhibitor Cox-2 dan monitor INR
Fluorokuinolon <i>dengan</i> kation di/trivalen atau <i>sucralfate</i>	Absorpsi fluorokuinolon menurun	Setiap waktu	Beri jarak waktu pemberian 2 – 4 jam
Karbamazepin <i>dengan</i> simetidin, eritromisin, klaritromisin atau flukonazol	Kadar plasma karbamazepin meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Monitor kadar plasma karbamazepin
Fenobarbital <i>dengan</i> simetidin, eritromisin, klaritromisin atau flukonazol	Kadar plasma fenobarbital meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma fenobarbital.
Fenitoin <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma fenitoin menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma fenitoin
Fenobarbital <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma fenobarbital menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Monitor kadar plasma fenobarbital.
Karbamazepin <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma karbamazepin menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma karbamazepin.
Lithium <i>dengan</i> NSAID atau diuretik	Kadar plasma litium meningkat	Setiap waktu	Turunkan dosis litium sampai 50% dan monitor kadar plasma litium.

Tabel 2. Ikhtisar Beberapa Interaksi Obat Serius^{1,10} (Lanjutan)

Interaksi	Efek potensial	Waktu mula munculnya efek	Keterangan dan Rekomendasi
Pil kontraseptik oral <i>dengan</i> rifampin, antibiotic dan troglitazon	Keefektifan pil kontraseptik oral menurun	Setiap waktu	Sedapat mungkin hindari interaksi ini. Jika kontrasepsi oral diperlukan, gunakan kontraseptik oral dengan estrogen kadar tinggi (>35µg etinil estradiol), atau metoda kontrasepsi alternatif lain. Hindari !
Cisapride <i>dengan</i> eritromisin, klaritromisin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, indinavir atau ritonavir	Perpanjangan interval QT diikuti aritmia karena penghambatan metabolisme cisapride	Umumnya dalam waktu 1 minggu	
Cisapride <i>dengan</i> anti aritmia klas IA/III, antidepresan trisiklik atau fenotiazin	Perpanjangan interval QT diikuti aritmia	Setiap waktu	Hindari !
Sildenafil <i>dengan</i> nitrat-nitrat	Hipotensi berat (dramatik)	Segera setelah minum sildenafil	Kontraindikasi mutlak
Sildenafil <i>dengan</i> simetidin, eritromisin, itrakonazol atau ketokonazol	Kadar plasma sildenafil meningkat	Setiap waktu	Sildenafil diberikan dengan dosis 25 mg
Statin <i>dengan</i> niasin, gemfibrozil, eritromisin atau itrakonazol	Kemungkinan <i>rhabdomyolysis</i>	Setiap waktu	Jika mungkin hindari! Jika terapi kombinasi ini memang diperlukan, monitor pasien untuk toksisitas.
Lovasatin <i>dengan</i> warfarin	Efek warfarin meningkat	Setiap waktu	Monitor INR
SSRI <i>dengan</i> antidepresan trisiklik	Kadar antidepresan trisiklik meningkat	Setiap waktu	Monitor kelebihan antikolinergik dan berikan antidepresan trisiklik dengan dosis terendah

Tabel 2. Ikhtisar Beberapa Interaksi Obat Serius¹ (Lanjutan)

Interaksi	Efek potensial	Waktu mula munculnya efek	Keterangan dan Rekomendasi
SSRI <i>dengan</i> selegiline atau penghambat MAO nonselektif	Krisis hipertensi	Segera setelah pemberian	Hindari!
SSRI <i>dengan</i> tramadol	Potensi kejang meningkat; sindrom serotonin	Setiap waktu	Monitor pasien terhadap munculnya gejala-gejala sindrom serotonin
SSRI <i>dengan</i> St. John's Wort	Sindrom serotonin	Setiap waktu	Hindari!
SSRI <i>dengan</i> naratriptan, rizatriptan, sumatriptan atau zolmitriptan	Sindrom serotonin	Kemungkinan setelah pemberian dosis awal	Jika mungkin hindari!. Jika terapi kombinasi diperlukan, monitor pasien terhadap munculnya gejala-gejala sindrom serotonin

Keterangan:

INR = *International Normalized Ratio*;

NSAID = *nonsteroidal anti-inflammatory drug*;

SSRI = *selective serotonin reuptake inhibitor*.

Pemberian obat presipitan sebagai antagonis atau antidotum untuk mengkonter efek samping obat indeks adalah contoh lain dari interaksi antar obat yang dikehendaki. Misalnya, pemberian antikolinergik untuk mengatasi efek samping ekstrapiramidal dari obat-obat anti emetik dan anti psikotik; pemberian nalokson untuk mengatasi overdosis opium; pemberian atropin untuk intoksikasi antikolinesterase dsb.

Kesimpulan dan Saran

Besarnya masalah interaksi obat, terutama yang dapat berakibat timbulnya efek samping (*adverse drug reaction*), dapat meningkat secara bermakna pada populasi masyarakat tertentu sejalan dengan bertambah banyaknya jumlah obat yang dikonsumsi secara bersamaan setiap hari. Populasi masyarakat yang berisiko tinggi terhadap terjadinya interaksi obat yang tidak dikehendaki adalah kelompok usia lanjut, pasien kritis dalam perawatan intensif, dan pasien yang sedang menjalani prosedur bedah rumit. Meskipun cukup banyak efek samping obat yang terdeteksi selama uji-uji klinik, namun untuk mengetahui profil keamanan suatu obat seringkali baru didapatkan setelah obat tersebut sudah digunakan cukup lama dan secara luas di masyarakat, termasuk oleh populasi pasien yang sebelumnya tidak terwakili dalam uji klinik obat tersebut. Diharapkan data tersebut dapat diperoleh dari laporan *pharmacovigilance* dan *post-marketing surveillance* yang

dilakukan secara periodik setelah obat dipasarkan dan digunakan secara luas di masyarakat.

Hanya interaksi secara farmakodinamik yang dapat diprediksi, dan umumnya efek berlaku untuk segolongan obat dari klas terapi yang sama (*class effect*), sedangkan interaksi farmakokinetik tidak dapat diramalkan atau diekstrapolasikan untuk obat dalam klas terapi yang sama, disebabkan adanya perbedaan dalam sifat-sifat fisiko-kimia obat yang menyebabkan perbedaan profil farmakokinetik.

Untuk mencegah atau mengurangi terjadinya interaksi obat yang tidak dikehendaki dan mungkin dapat bersifat fatal, beberapa hal berikut dapat dipertimbangkan:

1. usahakan memberikan jumlah obat sesedikit mungkin pada tiap-tiap penderita, termasuk pemberian obat-obat OTC, dan obat-obat herbal
2. dalam memberikan obat, perhatian terutama pada pasien usia lanjut, pasien dengan penyakit yang sangat berat, pasien dengan adanya disfungsi hati atau ginjal
3. sangat berhati-hati jika menggunakan obat-obat dengan batas keamanan sempit (antikoagulan, digitalis, antidiabetik, antiaritmia, antikonvulsan, antipsikotik, antidepresan, immunosupresan, sitostatika), dan obat-obat inhibitor kuat CYP (ketokonazol, itraconazol, eritromisin, klaritromisin)

4. melakukan monitoring terhadap kejadian interaksi (misal, terhadap tanda, gejala, uji laboratorik) sehingga dapat cepat terdeteksi dan diambil tindakan yang memadai, seperti menyesuaikan dosis atau menghentikan salah satu atau semua obat yang digunakan
5. minum obat dengan air tawar tidak dengan sari buah/jus, teh, susu.

Daftar Pustaka

1. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinical pharmacology: clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician*. 2000; 61:1745-54
2. Peng, CC, et al. Retrospective Drug Utilization Review: Incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory populations. *J Managed Care Pharm*. 2003;9 (6):513-22.
3. Lazarou, J. et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA*. Vol. 279. April 15, 1998: 1200-05.
4. Juurlink, DN et al. Drug-drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*, Vol. 289 (13), April 2, 2003: 1652-58.
5. Conry, JM. Significant drug interactions in the HIV patients. *J Pharm Pract* 2000; 13: 499-514.
6. May RJ. In: *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. Adverse drug reactions and interactions. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Appleton & Lange, 1997:101-16.
7. S. U. Mertens-Talcott, et al. Grapefruit-Drug Interactions: Can Interactions With Drugs Be Avoided? *J. Clin. Pharmacol*. 2006; 46; 1390-1416.
8. Leahey EB, Reiffel JA, Drusin RE, et al. Interaction between quinidine and digoxin. *JAMA* 1978;240:533-4.
9. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, et al. Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: Metabolic interaction in the liver. *Pharm Rev* 1998; 50 (3):387-411.
10. Pelkonen O, Mäenpää J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 1998;28:1203-1253.
11. Walsky, RL and Obach, RS. Validated assays for human Cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004; 32:647-660.
12. Bauman, JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetics in the acquired long QT syndrome. *Eur. Heart J. Suppl*. 2001; 3:93-100.
13. Brösen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system: The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(suppl 1):20-5.
14. Miners JO, McKinnon RA. CYP1A. In: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editors. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 61-73.
15. Rasmussen BB, Mäenpää J, Pelkonen O, Loft S, Poulsen HE, Lykkesfeldt J, Brösen K. Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:151-9.
16. Fuhr U, Anders EM, Mahr G, Sorgel F, Staib AH. Inhibitory potency of quinolone antibacterial agents against cytochrome P4501A2 activity in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:942-8
17. Silverman JA. P-glycoprotein. In: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editors. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 135-44.
18. Jalava KM, Partanen J, Neuvonen PJ. Itraconazole decreases renal clearance of digoxin. *Ther Drug Monit* 1997;19:609-13.
19. Kastrup EK. *Drug Interactions Facts, Facts and Comparisons*, St. Louis, MO. 2000.
20. Horn, JR and Hansten, PD. *Rx Irony: Drug Interactions for Pharmacoenhancement*. Pharmacy Times. February 2007.
21. Motwani B, Khayr W. Pharmacoenhancement of protease inhibitors. *Am J Ther*. 2006;13:57-63.
22. Krikorian, SA and Rudorf, DC. Drug-Drug Interactions and HIV Therapy: What Should Pharmacists Know? *Journal of Pharmacy Practice* 2005; 18; 278-94.

**INTERAKSI ANTAR OBAT PADA PERESEPAN PASIEN RAWAT INAP PEDIATRIK
RUMAH SAKIT X DENGAN MENGGUNAKAN APLIKASI MEDSCAPE**
(Drug Interaction Between The Prescribing Pediatric Inpatients At Hospital X
Using Medscape Applications)

(Submitted : 13 Februari 2018, Accepted : 31 Maret 2018)

Hendera, Sri Rahayu

Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Email : henderaf4rkl1n@gmail.com

ABSTRAK

Kebutuhan pengobatan pada pasien anak tentunya tidak sama dengan pasien dewasa dikarenakan fisiologi tubuh pasien anak harus dipertimbangkan berkaitan dengan perbedaan farmakokinetika, dosis, rute pemberian dan kepatuhan. Besarnya kejadian medication error akibat kurangnya pengkajian obat yang diresepkan menimbulkan peningkatan angka mortalitas serta morbiditas pada anak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui level interaksi obat di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit X dengan menggunakan aplikasi android Drug Interaction Checker di medscape. Desain penelitian ini berbentuk retrospektif. Data diambil dengan teknik observasional cross-sectional. Pengumpulan resep pasien yang dirawat inap pada Rumah Sakit X periode Maret 2016 sampai dengan Maret 2017. Teknik pengambilan sampel dengan non probability total sampling. Teknik analisis data menggunakan analisis statistik deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 138 resep (26,34%) dari 522 resep mengalami interaksi obat. Level interaksi obat dengan persentase paling besar yaitu level significant sebanyak 72 kejadian (52,17%) dan potensi interaksi serious 54 kejadian (39,13%). Kejadian interaksi farmakodinamik lebih tinggi sebesar 74 kasus (53,63%) dibandingkan dengan kejadian interaksi farmakokinetik sebesar 64 kasus (46,37%) dan kejadian interaksi obat Valsartan dengan Lisinopril merupakan kejadian yang sering muncul pada pasien anak di Rumah Sakit X di wilayah Kalimantan Selatan sebanyak 36 kejadian (26,09%).

Kata kunci : medscape, resep, pediatrik, drug interaction

ABSTRACT

Treatment in pediatric patients can not be equated with adult patients because the physiology of pediatric patient body should be considered related to differences in pharmacokinetics, dosage, route of administration and adherence. Medication error occurrences due to a lack of prescribed medicinal assessment may increase morbidity and mortality rates in children. This study purposed to determine the level of drug interactions in Inpatient wards of pediatric patient in Hospital by using android application Drug Interaction Checker in medscape. Data retrieved retrospectively Data were taken by cross-sectional observational technique. Collection of patient prescriptions by March 2016 - March 2017. Sampling technique with non probability total sampling and used descriptive statistical analysis. The results showed as many as 138 recipes (26.34%) of the 522 recipes experienced drug interactions. Level of drug interaction with the largest percentage of significant level of 72 events (52.17%) and potential interaction serious 54 events (39.13%). The incidence of pharmacodynamic interactions was higher by 74 cases (53.63%) compared with pharmacokinetic interaction cases of 64 cases (46.37%) and the frequent drug interaction occurrence in pediatric patients at Hospital was interaction Valsartan with Lisinopril of 36 incidence (26.09%).

Key Words: medscape, prescriptions, pediatric, drug interaction

PENDAHULUAN

Salah satu drug related problems (DRPs) yang dapat mempengaruhi outcome klinis pasien adalah interaksi obat. Penggunaan obat rasional di Indonesia masih merupakan masalah dalam pelayanan kesehatan. Adanya polifarmasi seperti penulisan obat dalam resep yang berjumlah 4 atau lebih dengan presentasi diatas 50%, antibiotika yang penggunaannya berlebihan (43%), tersedianya waktu konsultasi yang rata-rata berkisar 3 menit saja sehingga dirasa sangat singkat serta tidak adanya kepatuhan (Syamsudin, 2011). Kejadian yang dialami pasien dan merupakan kejadian yang tidak diinginkan terkait terapi obat baik yang secara nyata maupun potensial berpengaruh pada kesembuhan pasien disebut DRP (Christina et al. 2014).

Pada peresepan yang diberikan oleh dokter, sering ditemukan kejadian DRP yang salah satunya adalah iteraksi obat. Interaksi obat diakibatkan adanya kejadian efek suatu obat diubah akibat adanya obat lain, semisal obat herbal, makanan, minuman atau agen kimia lainnya dalam suatu lingkungan (Baxter, 2008).

Meningkatnya kejadian interaksi obat bisa disebabkan makin banyaknya obat yang digunakan ataupun makin seringnya penggunaan obat (polipharmacy atau multiple drug therapy). Farmasis yang mempunyai pengetahuan farmakologi dapat berperan untuk mencegah interaksi obat akibat kombinasi obat dengan efek yang tidak diinginkan (Gapar, 2003).

Populasi pediatrik memiliki fisiologi berbeda, dan tidak diperlakukan sebagai miniatur laki-laki atau wanita dewasa. Pengelompokan pediatrik secara internasional dibagi menjadi 1) bayi prematur yang baru lahir (*preterm newborn infants*), 2) bayi yang baru lahir umur 0-28 hari (*term newborn infant*), bayi, 3) anak kecil umur >28 hari sampai 23 bulan (*infants and toddlers*), 4) anak-anak umur 2- 11 tahun (*children*), dan 5) anak remaja umur 12 sampai 16 sampai 18 tahun tergantung daerah (*adoloscent*) (WHO, 2007).

Kebutuhan pegobatan pada pasien anak tidak sama dengan pasien dewasa dikarenakan fisiologi tubuh pasien anak harus dipertimbangkan berkaitan dengan perbedaan farmakokinetika, dosis, rute pemberian dan kepatuhan (Fras K et al., 2013). Penelitian menyebutkan semakin banyak jumlah obat yang digunakan maka kemungkinan

terjadinya DRP pada pasien akan semakin besar pula (Viktil et al. 2006).

Peresepan obat pada pasien anak berisikan banyaknya item obat dalam satu resep yang memungkinkan terjadi polifarmasi yang akan berpotensi terjadinya interaksi antar obat (Rambadhe et al. 2012). Penelitian pada pasien pediatrik dengan melihat rekam medis periode Mei-Agustus 2009 yang dilakukan pada dua rumah sakit di Pakistan, diperoleh bahwa 950 resep (66,90%) dari 1.420 resep terjadi interaksi obat (Bashir et al. 2011). Studi lain yang dilakukan oleh Hajebi et al.(2000) menunjukkan bahwa terjadi 156 kejadian interaksi obat dari 3960 resep (Nazari dan Mochadam, 2006). Besarnya kejadian medication error, jumlah kejadian medication error di RS X berkisar 3-7% (Cahaya, 2014), akibat kurangnya pengkajian obat yang diresepkan dapat meningkatkan angka kesakitan dan kematian pada anak.

Resep yang banyak memungkinkan tenaga farmasis tidak terlalu teliti dalam melakukan proses evaluasi interaksi obat, sehingga item obat yang dituliskan diresep tidak dilakukan review secara teliti mengenai kejadian interaksi obat. Pencegahan kejadian medication error dapat dilakukan sejak dini dengan menggunakan aplikasi smartphone Medscape (*Drug Interaction Checker*) yang merupakan aplikasi global online berbasis situs www.medscape.com dan www.medscape.org situs berlaku untuk aplikasi perangkat Medscape untuk Iphone, ipad dan android dapat memberikan kemudahan bagi dokter dan tenaga kesehatan profesional diseluruh dunia, (Medscape, 2018). Aplikasi Medscape (*Drug Interaction Checker*) memberikan kemudahan bagi tenaga farmasis dalam melakukan analisis interaksi obat secara cepat dan efektif.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan analisis deskriptif. Data resep pasien di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit X periode Maret 2016 sampai dengan Maret 2017 diambil dengan metode observasional cross-sectional. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah non probability dengan jenis total sampling.

Populasi penelitian ini adalah seluruh resep pasien pediatrik yang dirawat inap di Rumah Sakit X. Sampel Penelitian ini adalah Resep pasien anak

yang memenuhi kriteria inklusi di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit X periode Maret 2016 - Maret 2017. Kriteria inklusi yang dimaksud adalah umur pasien (0–13 tahun), jenis kelamin pasien, dan obat yang diresepkan pada setiap resep tersebut = 2 obat yang dikonsumsi secara oral. Sedangkan untuk kriteria eksklusi adalah pasien yang mendapatkan obat oral hanya 1 atau pasien yang mendapatkan obat selain oral.

Resep yang diperoleh kemudian dikaji interaksinya menggunakan aplikasi Medscape Drug Interaction Checker kemudian mengkaji frekwensi kejadian potensi interaksi obat dan mempelajari mekanisme terjadinya interaksi obat serta menentukan tingkat keparahan interaksi obat yang terjadi menggunakan. Variabel bebas (Independent variable) meliputi karakteristik pasien (usia) dan karakteristik obat (jumlah obat yang diterima pasien) sedangkan kejadian potensi interaksi obat adalah variabel terikat (Dependent variabel).

Data pemberian obat dianalisis menggunakan Drug Interaction Checker (software MEDSCAPE), kemudian dihitung jumlah kejadian interaksi obat, interaksi obat berdasarkan mekanisme, dan interaksi obat berdasarkan level signifikansi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Demografi pasien

Dari hasil pengumpulan data rekam medis/resep pasien anak di instalasi rawat inap Rumah Sakit X diperoleh jumlah resep pada pasien anak sebanyak 2713 Resep. Dari keseluruhan data tersebut, diperoleh sebanyak 522 resep yang lolos dalam kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Hasil penelusuran secara retrospektif pengamatan hanya dilakukan pada pola peresepan pasien anak di salah satu depo Rawat Inap Rumah Sakit X, sedangkan untuk pengamatan nama pasien, jenis kelamin dan penyakit pasien tidak dilakukan.

B. Klasifikasi berdasarkan kejadian interaksi obat

Pada penelitian dilakukan evaluasi kejadian interaksi pada resep pasien anak, dengan menghitung persentase jumlah kejadian interaksi obat. Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan secara retrospektif sehingga peneliti tidak bisa melihat gejala klinik yang timbul pada pasien, pengumpulan data hasil penelitian kemungkinan terjadinya interaksi obat ini hanya berdasarkan

pada hasil informasi drug interaction di aplikasi Medscape yang ada, tanpa dilakukan skrining secara klinis pada resep.

Berdasarkan data diperoleh kemungkinan terjadinya interaksi obat pada pasien anak rawat inap di Rumah Sakit X pada bulan Maret 2016 sampai dengan Maret 2017 sangat besar. Hal ini disebabkan karena banyaknya jumlah obat yang diberikan pada masing-masing pasien dan juga pemberian obat yang lebih dari satu macam pemberian, disebabkan karena penyakit yang diderita oleh pasien anak yang dirawat di rawat inap Rumah Sakit X adalah penyakit yang sudah mengalami komplikasi. Kejadian interaksi obat pada pasien anak di rawat inap dapat dilihat pada tabel 1 dibawah ini:

Tabel 1 . Gambaran Interaksi Obat

Kejadian Interaksi	Resep	
<i>Interaksi</i>	138	26,34%
<i>Tidak ada interaksi</i>	384	73,66%
Total Resep	522	100%

Persentase kejadian interaksi obat dari total 522 resep yang memenuhi kriteria inklusi, sebanyak 138 resep (26,34%) terjadi interaksi dan sebanyak 384 resep (73,66%) tidak terjadi interaksi (tabel 1).Telah diketahui interaksi obat dapat terjadi jika ada dua atau lebih obat mengalami interaksi yang menyebabkan keefektifan atau toksisitas satu atau lebih obat berubah (Tan dan Rahardja, 2002). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa potensi interaksi obat dapat terjadi ketika pasien menerima resep dengan banyak obat. Hal ini dapat terjadi pada pasien rawat jalan dan rawat inap, yang bisa dilihat dengan adanya kejadian efek samping maupun perubahan khasiat akibat terapi kombinasi obat (Chelkeba, 2013). Menurut Medscape (2016), kategori signifikansi adalah serious, closely/significant dan minor.

Disini kategori signifikansi klinis berdasarkan tingkat keparahan interaksi. Tingkat keparahan mayor/ serious mempunyai efek yang dapat berpotensi mengancam nyawa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen. Tingkat keparahan moderate/significant dapat menyebabkan kemungkinan terjadi penurunan status klinis pasien. Sedangkan tingkat keparahan minor efek yang ditimbulkan tidak mengganggu atau terlihat secara signifikan sehingga tidak

diperlukan terapi tambahan (Tatro, 2007).

Distribusi kejadian interaksi obat berdasarkan pada tingkat keparahan pada aplikasi Medscape dapat dilihat pada tabel 2 dan gambar 1.

Tabel 2. Kejadian interaksi obat berdasarkan level signifikansi

Level	Resep	Persentase
<i>Serious</i>	54	39.13%
<i>Significant</i>	72	52.17%
<i>Minor</i>	12	8.70%
Total kejadian interaksi	138	100%

Interaksi obat pada kategori significant merupakan interaksi yang paling banyak terjadi. Interaksi cukup signifikan secara klinis, biasanya dapat dicegah dengan menghindari mengkonsumsi secara bersamaan untuk kombinasi obat dan menggunakannya hanya dalam keadaan khusus. Hal ini penting untuk diperhatikan, karena anak-anak memiliki keadaan yang khusus baik secara anatomi dan fisiologi, terutama karena masih berkembangnya organ-organ tubuh yang mengakibatkan perbedaan dalam hal absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat apabila dibandingkan dengan orang dewasa.

Pemberian resep pada anak tentunya melalui berbagai pertimbangan yang disesuaikan dengan kondisi anak, seperti riwayat penyakit, alergi, dan lainnya. Dimana hal tersebut tentunya akan mempengaruhi pemberian berapa dosis yang dibutuhkan pasien anak tersebut (Sjahadat, 2013).

Tabel diatas menunjukkan besarnya kejadian interaksi pada level *significant* sebanyak 52%, dimana sebuah interaksi termasuk ke dalam golongan keparahan *significant* jika satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien, dan dan ini sering memerlukan beberapa tipe intervensi/monitor. Efek interaksi moderate kemungkinan dapat menyebabkan terjadinya perubahan pada status klinis pasien, akan menimbulkan perawatan tambahan maupun perawatan di rumah sakit ataupun menyebabkan penambahan lama tinggal di rumah sakit. Potensi interaksi moderat lebih sering terjadi pada beberapa obat (polifarmasi) dibandingkan interaksi mayor.

Dalam rangka peningkatan kualitas pengobatan pada pasien, sebaiknya dihindari penggunaan

obat-obat secara bersamaan yang menyebabkan kemungkinan terjadinya interaksi *serious* dan *significant*, karena terjadinya risiko interaksi kemungkinan lebih tinggi dibandingkan manfaat yang diperoleh dan juga diperlukan untuk meminimalkan terjadinya interaksi obat yang tidak diinginkan sehingga tujuan pengobatan dapat tercapai.

Distribusi berdasarkan mekanisme digunakan untuk mengetahui potensi interaksi pada fase farmakokinetika dan farmakodinamika.

Tabel 3. Distribusi interaksi obat berdasarkan pada mekanisme

Mekanisme Interaksi	Jumlah kasus	Persentase (%)
Farmakokinetik	28	20,29
Farmakodinamik	110	79,71
Total	138	100

Dari Tabel 3 terlihat bahwa kejadian interaksi farmakodinamik lebih tinggi sebesar 110 kasus (79,71%) dibandingkan dengan kejadian interaksi farmakokinetik sebesar 28 kasus (20,29%). Distribusi interaksi obat berdasarkan macam obat-obat yang mengalami interaksi dapat dilihat pada gambar 1.

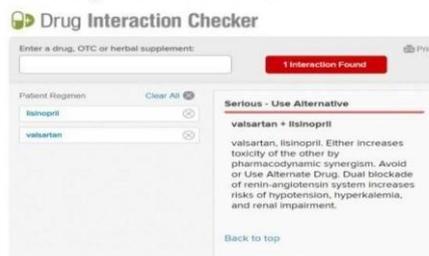
Kategori signifikansi Klinis interaksi obat	Obat yang berinteraksi	Farmakodinamik atau Farmakokinetik	Jumlah kasus N=138	Persentase
Significant	<i>Lisinopril + Furosemid</i>	Farmakodinamik	14	10.14%
Significant	<i>Captopril + Furosemid</i>	Farmakodinamik	24	17.39%
Significant	<i>Valsartan + Furosemid</i>	Farmakodinamik	4	2.90%
Serious	<i>Valsartan + Lisinopril</i>	Farmakodinamik	36	26.09%
Serious	<i>Valsartan + Captopril</i>	Farmakokinetik	6	4.35%
Significant	<i>Furosemid + Digoxin</i>	Farmakodinamik	4	2.90%
Minor	<i>Cefadroxil + Furosemid</i>	Farmakodinamik	6	4.35%
Significant	<i>Carvedilol + Nifedipin</i>	Farmakodinamik	10	7.25%
Significant	<i>Carvedilol + Furosemid</i>	Farmakodinamik	4	2.90%
Serious	<i>CPZ + Haloperidol</i>	Farmakodinamik	2	1.45%
Serious	<i>Captopril + Alluporinol</i>	Farmakodinamik	6	4.35%
Significant	<i>Imidapril + Spironolakton</i>	Farmakokinetik	8	5.80%
Significant	<i>CTM + Salbutamol</i>	Farmakokinetik	4	2.90%
Significant	<i>Nifedipin + Prednison</i>	Farmakokinetik	2	1.45%
Significant	<i>Captopril + Digoxin</i>	Farmakokinetik	6	4.35%
Minor	<i>Phenobarbital + Amlodipin</i>	Farmakokinetik	2	1.45%

Gambar 1. Kejadian interaksi obat berdasarkan level signifikansi dan mekanisme kerja obat

Interaksi secara farmakokinetik merupakan

interaksi yang terjadi dalam proses ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi). Interaksi farmakodinamik terjadi antara obat yang berinteraksi dengan sistem reseptor atau sistem fisiologis (Rahmawati, 2006). Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat yang diberikan dapat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lainnya sehingga dapat menyebabkan peningkatan atau pengurangan jumlah obat yang tersedia dalam memberikan efek farmakologi (Baxter, 2008).

Data Gambar diatas dapat dilihat kejadian interaksi obat yang sering muncul pada pasien anak di Rumah Sakit X adalah interaksi obat Valsartan dengan Lisinopril sebanyak 36 kejadian (26,09%) diikuti oleh interaksi obat antara Captopril dengan Furosemid sebanyak 24 kejadian (17,39%) dari total 138 kejadian interaksi obat.



Gambar 2. Interaksi obat Valsartan dan Lisinopril (*serious*), Aplikasi medscape (Maret 2018).

Kejadian interaksi obat penggunaan Valsartan (ARB) dengan lisinopril (ACE-i) merupakan kejadian interaksi berdasarkan mekanisme kerja secara Farmakodinamik, pemberian kedua obat secara bersamaan dapat meningkatkan toksisitas melalui mekanisme farmakodinamik secara sinergis dengan cara blockade SRAA sehingga dapat meningkatkan risiko terjadi hipotensi, hiperkalemia dan kerusakan ginjal (Medscape, 2017).

Berdasarkan data potensi interaksi pada penelitian ini terdapat 8 manajemen pilihan untuk meminimalkan atau mengatasi adanya interaksi obat yang dapat dilakukan oleh Farmasis, diantaranya adalah:

1. Menghindarkan kombinasi obat yang memiliki resiko tinggi interaksi obat.

2. Menyesuaikan dosis obat yang diberikan kepada pasien untuk dua atau lebih obat yang berinteraksi.
3. Memberikan jeda 2 jam sebelum atau 4 jam sesudah obat pencetus interaksi diberikan bila berinteraksi pada fase absorpsi.
4. Monitoring interaksi obat data laboratorium atau dengan melihat gejala klinis yang timbul pada pasien, sehingga dosis obat dapat disesuaikan.
5. Memberikan informasi kepada pasien tentang efek yang merugikan dari interaksi obat.
6. Meningkatkan sistem komputerisasi skrining obat sebelum diberikan kepada pasien.
7. Menimimalkan adanya kombinasi obat yang berlebihan.
8. Perlunya monitoring untuk obat – obat yang berinteraksi dengan inhibitor enzim. (Ansari, 2010)

Penelitian ini memiliki kelemahan yaitu penelitian dilakukan dengan cara retrospektif sehingga hanya bisa melihat potensi interaksi obat tanpa bisa mengetahui apakah potensi interaksi obat tersebut benar-benar terjadi pada pasien atau tidak. Selain itu peneliti hanya menulis data sesuai dengan data resep yang digunakan pasien selama rawat inap. Diharapkan untuk penelitian selanjutnya untuk melakukan pemantauan interaksi obat secara langsung kepada pasien dan resep yang diberikan oleh dokter.

KESIMPULAN

Berdasarkan data total sebanyak 522 resep yang memenuhi kriteria inklusi, sebanyak 138 resep (26,34%) mengalami interaksi obat.

1. Level interaksi obat dengan persentase paling besar yaitu level significant sebanyak 72 kejadian (52,17%) dan potensi interaksi serious 54 kejadian (39,13%).
2. Kejadian interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi yaitu kejadian interaksi farmakodinamik lebih tinggi sebesar 74 kasus (53,63%) dibandingkan dengan kejadian interaksi farmakokinetik sebesar 64 kasus (46,37%)
3. Kejadian interaksi obat yang sering muncul adalah interaksi obat Valsartan dengan Lisinopril sebanyak 36 kejadian (26,09)

DAFTAR PUSTAKA

- Ansari, J. (2010). Drug interaction and Pharmacist. *Journal of Young Pharmacists: JYP*, 2(3), 326–331. <http://doi.org/10.4103/0975-1483.66807>.
- Bashir, S., Aqeel, T., Usman, M., Zaman, S., Madni, A., dan Khan, H.M.S. (2011). Comparative Assessment of Drug Interactions in Pediatrics at Private and Public Sector Hospitals of Sargodha and Faisalabad. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(20): 2238-2246.
- Baxter, K. (2008). *Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management*. Edisi VII. Great Britain: Pharmaceutical Press. Halaman 1, 3.
- Cahaya, Noor., (2014). Prevalensi Prescribing Error Pada Pasien Rawat Inap Stroke And Diabetes Mellitus Di Rsud Ulin Banjarmasin, *Jurnal Pharmascience*, Vol 1, No. 1, Februari 2014, hal: 42 – 46.
- Chelkeba L, Alemseged F, Bedad W. (2013). Assessment of potential drug-drug interactions among outpatients receiving cardiovascular medications at Jimma University Specialized Hospital, South West Ethiopia. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 2(2): 144–152.
- Christina Ayu Kurnia Dewi, Umi Athiyah, Mufarrihah, Yunita Nita. (2014). Drug Therapy Problems Pada Pasien Yang Menerima Resep Polifarmasi. *Jurnal Farmasi Komunitas*. Vol. 1, No. 1, (2014) 17-22. Airlangga, Surabaya. Indonesia.
- Fras, K., Heedy, T., Lily R.G. (2013). Studi Penggunaan Obat Pada Penderita Diare Akut Di Instalasi Rawat Inap Blu Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari – Juni 2012. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Manado: Program Studi Farmasi Mipa UNSRAT. 2 (1): 47.
- Gapar, R. Soetiono., (2003). *Interaksi Obat Beta-Blocker Dengan Obat-Obat Lain*. USU digital library.
- Nazzari, A.M., dan Mochadam, K.A. (2006). Evaluation of Pharmacokinetic Drug Interactions in Prescriptions of Intensive Care Unit (ICU) in a Teaching Hospital. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 3: 215-218.
- Rahmawati, F., Handayani, R., dan Gosal, V. (2006). Kajian Retrospektif Interaksi Obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(4): 177-183.
- Rambadhe, S, Chakarboroty, A, Shrivastava, A, Ptail, UK, Rambadhe, A (2012), 'A Survey on Polypharmacy and Use of Inappropriate Medications', *Toxicol Int.*, 19(1), pp. 68-73.
- Sjahadat AG, Muthmainah SS. (2013). Analisis interaksi obat pasien rawat inap anak di rumah sakit di Palu. *Indones J Clin Pharm*.2(4):153–8.
- Syamsudin. (2011). *Buku Ajar Farmakoterapi Kardiovaskular Dan Renal*. Jakarta: Penerbit Salemba Medika pp 31.
- Tatro, David S.,(2007). *Drug Interaction Fact*. United State of America. Wolter Klower Health. 36.
- Viktil, KK, Blix, HS, Moger, TA, Reikvarn, A (2006). 'Polypharmacy as Commonly Defined is an Indicator of Limited Value in the Assessment of Drug-Related Problems', *British Journal of Clinical Pharmacology*, (63)2, pp. 187- 192.
- WHO. (2003). Introduction to Drug Utilization Research.Oslo:WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology.WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 6 (4): 8.



Identification Of Potential antibiotics – Drugs interaction On Pneumonia Prescription

Identifikasi Potensi Interaksi Obat-Antibiotik pada Peresepan Pneumonia

Yeni Farida^{1*} dan Anisa Dewi Soleqah¹

¹ Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

*email korespondensi: yenifarida.apt@gmail.com

Abstract: Pneumonia is lower respiratory tract infections, which is the leading cause of death in developing countries. Antibiotics are the primary therapy in cases of pneumonia due to bacteria. The use of antibiotics with other drugs allowing harmful effect. This study aimed to determine the significancy of antibiotics interaction and determine the phase of potential drug interaction could be happened.

Data were collected retrospectively by taking data on the patient's medical record. Samples were obtained by purposive sampling. Inclusion criteria were patients diagnosed pneumonia with comorbid and got antibiotic therapy.

The results showed that there were 12 types of drugs combination that could potentially cause drug interactions. Potential interactions with other drugs antibiotics based on the literature occurred in the absorption phase (12.82%), metabolism (35.9%), and excretion (51.28%).

Keywords: drug Interaction, antibiotics, and pneumonia.

Intisari: Pneumonia merupakan penyakit infeksi saluran pernafasan bawah penyebab kematian terbesar terutama di negara berkembang. Antibiotik adalah terapi utama pada kasus pneumonia karena bakteri penggunaan antibiotik bersama dengan obat lain memungkinkan terjadi interaksi yang bersifat merugikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui antibiotik yang memiliki potensi interaksi obat dengan obat lain, dan mengetahui fase terjadinya potensi interaksi obat. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian deskriptif non eksperimental. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan mengambil data pada rekam medis pasien dan resep di instalasi farmasi. Sampel diperoleh dengan menggunakan metode *purposive sampling* dengan kriteria inklusi pasien yang didiagnosa menderita pneumonia dengan penyakit penyerta dan mendapatkan terapi antibiotik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 12 kombinasi obat yang diidentifikasi berpotensi menyebabkan

interaksi obat. Potensi interaksi antibiotik dengan obat lain berdasarkan literatur terjadi pada fase absorpsi (12,82%), metabolisme (35,9%), dan ekskresi (51,28%).

Kata kunci: Interaksi obat, antibiotik, dan pneumonia.

Pendahuluan

Pneumonia adalah peradangan akut pada parenkim paru, bronkiolus respiratorius dan alveoli, menimbulkan konsolidasi jaringan paru sehingga dapat mengganggu pertukaran oksigen dan karbon dioksida di paru-paru. Pneumonia dapat terjadi sepanjang tahun pada semua usia. Manifestasi klinik yang berat dapat terjadi pada usia sangat muda, manula dan pasien dengan kondisi kritis (Dahlan, 2007).

Pneumonia merupakan salah satu penyakit infeksi saluran pernafasan bawah yang merupakan penyebab kematian terbesar terutama di negara berkembang (Misnadiarly, 2008). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, menunjukkan prevalensi nasional Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) di Indonesia yaitu sebesar 25%, prevalensi pneumonia di Indonesia sebesar 4,5% dan di Jawa Tengah 5%.

Pengobatan pneumonia terdiri atas antibiotik dan pengobatan suportif. Antibiotik merupakan terapi utama dalam kasus pneumonia karena bakteri. Beberapa antibiotik makrolida dan kuinolon memiliki sifat sebagai inhibitor enzim, makrolida memberikan efek pada sitokrom P450 isoenzim CYP3A4, sedangkan kuinolon menghambat CYP1A2 (Baxter, 2008). Sifat inhibitor enzim dari beberapa antibiotik makrolida dan kuinolon akan berpotensi menyebabkan interaksi obat pada fase metabolisme. (Lacy *et.al*, 2010)

Antibiotik yang disarankan sebagai terapi empirik pneumonia rawat inap antara lain sefalosporin generasi 3 dikombinasikan dengan makrolida, fluoroquinolon monoterapi dan tigesiklin untuk pasien yang intoleran sefalosporin dan fluoroquinolon (File *et.al*, 2016). Pemberian antibiotik secara bersamaan dengan antibiotik lain, obat lain atau makanan dapat menimbulkan interaksi obat sehingga memiliki efek yang tidak diharapkan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari yang ringan seperti penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi hingga meningkatkan efek toksik obat lainnya (Depkes, 2011). Antibiotik golongan sefalosporin yaitu ceftriaxon berinteraksi dengan furosemid yang berdampak pada peningkatan efek nefro-toksik sefalosporin (Prasetya, 2011). Antasida juga dapat berinteraksi dengan antibiotik fluoroquinolon, sehingga absorpsi fluoroquinolon yang diberikan secara oral akan berkurang (Husain *et al.*, 2006).

Berdasarkan uraian di atas efek yang tidak diharapkan dari interaksi akan berpengaruh pada kondisi klinis dari pasien sehingga penting untuk melakukan penelitian tentang identifikasi interaksi antibiotik dengan obat lain pada pasien pneumonia berdasarkan literatur.

2. Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian deskriptif non eksperimental. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan mengambil data pada rekam medis pasien dan resep di instalasi farmasi.

2.1 Subyek Penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien yang terdiagnosis pneumonia menjalani rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode 2014-2015. Sampel diperoleh dengan menggunakan metode *purposive sampling* dengan kriteria inklusi pasien yang didiagnosa menderita pneumonia dengan penyakit penyerta dan mendapatkan terapi antibiotik.

2.2 Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah rekam medik pasien rawat inap dan resep dari Instalasi Farmasi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode 2014-2015 dengan diagnosis utama pneumonia yang memenuhi kriteria inklusi.

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah standar pengobatan *Stockley's Drug Interaction*, *Drug Interaction Facts*, *Medscape*, jurnal yang sesuai dengan penelitian serta lembar pengumpulan data.

2.3 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medik dan Instalasi RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada Januari-April tahun 2016

2.4 Analisa Data

Data yang diperoleh kemudian diolah dan dianalisis secara deskriptif dengan menghitung persentase pasien berdasarkan distribusi jenis kelamin, penyakit penyerta, rata-rata penggunaan obat, dan penggunaan obat berdasarkan efek farmakologi. Data yang diperoleh juga diidentifikasi potensi interaksi obat yang terjadi berdasarkan literatur.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

Dari penelitian yang dilakukan diperoleh 64 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

No	Jenis Kelamin	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Laki-laki	35	54,69%
2	Perempuan	29	45,31%
	Jumlah	64	100%

Tabel I menunjukkan bahwa pasien pneumonia didominasi oleh pasien laki-laki yakni 35 pasien laki-laki (54,69 %) dan 29 pasien perempuan (45,31%). Dari penelitian Sajinadiyas (2010) menyatakan bahwa kematian akibat pneumonia berhubungan dengan rokok sebesar 26% pada penderita laki-laki dan 17% pada wanita. Paparan asap rokok yang dialami terus menerus pada orang dewasa yang sehat dapat menambah resiko terkena penyakit paru-paru serta menjadi penyebab penyakit bronkitis, dan pneumonia (Elfidasari *et al.*, 2013).

3.2 Distribusi pasien berdasarkan usia

Distribusi pasien pneumonia rawat inap pada tahun 2014-2015 di RSUD dr. Moewardi Surakarta berdasarkan usia dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Distribusi pasien berdasarkan usia

No	Usia*	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	0-5 tahun (Balita)	7	10,94%
2	6-11 tahun (Kanak-kanak)	1	1,56%
3	12-16 tahun (Remaja awal)	1	1,56%
4	17-25 tahun (Remaja akhir)	6	9,38%
5	26-35 tahun (Dewasa awal)	4	6,25%
6	36-45 tahun (Dewasa akhir)	9	14,06%
7	46-55 tahun (Lansia awal)	14	21,88%
8	56-66 tahun (Lansia akhir)	22	34,38%
	Jumlah	64	64

Keterangan : * = Pembagian usia berdasarkan kriteria dari Depkes RI (2009).

Tabel II menunjukkan bahwa jumlah terbanyak pasien pneumonia pada rentan usia 56-66 tahun, yaitu sebanyak 22 pasien (34,38%). Pada usia lanjut terjadi perubahan anatomi fisiologi dan penurunan daya tahan tubuh. Perubahan anatomi fisiologi akibat proses penuaan memberi konsekuensi penting terhadap cadangan fungsional paru, kemampuan untuk mengatasi penurunan komplians paru dan peningkatan resistensi saluran napas terhadap infeksi (Rizqi dan Helmia, 2014).

3.3 Distribusi pasien berdasarkan rata-rata penggunaan obat.

Distribusi pasien berdasarkan rata-rata penggunaan obat dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Distribusi pasien berdasarkan rata-rata penggunaan obat.

No	Rata-rata Penggunaan Obat*(Jenis)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	1-5	3	4,69%
2	6-10	34	53,13%
3	11-15	17	26,56%
4	16-20	7	10,94%
5	21-25	3	4,69%
	Total	64	100%

Keterangan : * = Rata-rata penggunaan obat dihitung berdasarkan obat yang digunakan pasien selama dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi

Tabel III menunjukkan bahwa penggunaan obat yang paling banyak adalah 6-10 obat (53,13%). Meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan saat ini, dan berkembangnya polifarmasi, memungkinkan terjadinya interaksi obat sangat besar (Aslam, 2003). Menurut Mega (2013) kejadian interaksi obat terjadi 6 kali lebih tinggi pada subyek yang menerima lebih dari 5 obat perhari dibandingkan dengan pasien yang menerima obat kurang dari 5 obat perhari.

3.4 Identifikasi Potensi Interaksi Obat

Identifikasi potensi interaksi obat dilakukan berdasarkan *Stockley's Drug Interaction, Drug Interaction Facts, Medscape*, jurnal yang sesuai dapat dilihat pada tabel IV.

Tabel IV. Kombinasi antibiotic dengan obat lain yang berpotensi menyebabkan interaksi obat

No	Interaksi Obat	Fase Interaksi Obat	Signifikansi	Jumlah Peresepan	Persentase
1.	Azithromycin dan Antasida	Absorpsi	Moderate	2	5,13%
2.	Ciprofloxacin dan Warfarin	Metabolisme	Moderate	2	5,13%
3.	Ciprofloxacin dan Propanolol	Metabolisme	Moderate	1	2,56%
4.	Cotrimoksazol dan Rifampisin	Metabolisme	Minor	1	2,56%
5.	Ceftriaxon dan Furosemid	Ekskresi	Moderate	20	51,28%
6.	Metronidazol dan Simvastatin	Metabolisme	Mayor	1	2,56%
7.	Metronidazol dan Methylprednisolone	Metabolisme	Moderate	1	2,56%

8.	Azithromycin dan Digoxin	dan	Metabolisme	Mayor	3	7,69%
9.	Azithromycin dan Warfarin	dan	Metabolisme	Mayor	2	5,13%
10.	Azithromycin dan Spironolakton	dan	Absorbsi	Moderate	3	7,69%
11.	Metronidazol dan Fenobarbital	dan	Metabolisme	Moderate	1	2,56%
12.	Levofloxacin dan warfarin	dan	Metabolisme	Moderate	2	5,13%
TOTAL					39	100%

Dari tabel IV dapat dilihat bahwa potensi interaksi obat paling banyak terjadi pada fase ekskresi yaitu 51,28% dan potensi interaksi obat paling banyak memiliki signifikansi *moderate* yaitu sebanyak 79,49% berdasarkan literatur. Dari data di atas berikut ini akan dijelaskan mekanisme interaksi obatnya:

1. Antasida yang digunakan bersama dengan azithromycin dapat mengurangi puncak tingkat azithromycin karena terjadi penurunan penyerapan pada saluran pencernaan (Medscape, 2016). Penggunaan azithromycin dan antasida dalam 10 subyek sehat kadar puncak serum dan penyerapan, azithromycin berkurang oleh antasida. Disarankan pada penggunaan azithromycin seharusnya tidak diberikan pada waktu yang sama dengan antasida, tetapi harus diambil setidaknya 1 jam sebelum atau 2 jam sesudah penggunaan azithromycin (Baxter, 2008).

Penurunan puncak serum dan penyerapan azithromycin akan berpengaruh pada efektivitas terapi dari azithromycin dan dapat dilihat dari kondisi klinis pasien sebelum dan sesudah menerima terapi dari azithromycin. Dari ke dua pasien yang berpotensi memiliki interaksi obat sebelum menerima terapi azithromycin mengeluhkan batuk dan sesak nafas. Setelah pasien menerima terapi azithromycin kondisi klinis pasien membaik dan dapat dikatakan penggunaan antasid tidak berpengaruh terhadap efektivitas terapi azithromycin. Hal ini bisa terjadi jika waktu penggunaan antasida diambil 1 jam sebelum atau 2 jam sesudah penggunaan azithromycin.

2. Ciprofloxacin dan warfarin yang digunakan secara bersamaan memiliki potensi interaksi obat yang menyebabkan perdarahan. Peningkatan risiko perdarahan ini terjadi karena penghambatan CYP1A2 yang merupakan salah satu enzim utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme warfarin (Schelleman *et al.*, 2008).

Penghambatan enzim CYP1A2 oleh ciprofloxacin akan memperlambat biotransformasi warfarin sehingga bioavailabilitas warfarin dalam tubuh akan meningkat. Peningkatan bioavailabilitas warfarin membuat efek warfarin lebih besar dan lebih lama, sehingga meningkatkan risiko perdarahan. Risiko perdarahan dapat dilihat dari data INR (International normalized ratio) pasien, namun data tersebut tidak tertera dalam rekam medik, sehingga tidak dapat diketahui efek perdarahan dari penggunaan warfarin dan ciprofloxacin. Interaksi obat ini memiliki signifikansi *moderate*, jika terjadi peningkatan INR atau penurunan kondisi klinis pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat ini secara bersamaan dan gunakan alternatif obat lain.

3. Penggunaan ciprofloxacin dan propranolol berpotensi mengakibatkan interaksi obat. Efek farmakologis dari propranolol yang dimetabolisme oleh sitokrom P-450 dapat meningkat. Ciprofloxacin dapat menurunkan klirens propranolol dengan menghambat metabolismenya di hati (Tatro, 2009).
Penghambatan metabolisme propranolol akan meningkatkan ketersediaan propranolol dalam sirkulasi sistemik, sehingga efek dari propranolol lebih besar dan lebih lama. Peningkatan efek farmakologi dari propranolol akan meningkatkan resiko hipotensi, namun dalam data keluar rumah sakit pasien tidak tertera data tekanan darah pasien sehingga tidak dapat diketahui efek interaksi obat terhadap kondisi klinis pasien. Interaksi obat ini memiliki signifikansi *moderate*, jika terjadi penurunan tekanan darah secara drastis atau penurunan kondisi klinis pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat ini secara bersamaan dan menggunakan alternatif obat lain.
4. Cotrimoxazol dan rifampisin yang digunakan secara bersamaan akan menimbulkan penurunan level cotrimoxazol dan meningkatkan serum rifampisin. Rifampisin memiliki sifat *inducer* terhadap enzim CYP2C9. Rifampisin akan menurunkan tingkat atau efek dari sulfametoksazol dengan mempengaruhi hati enzim CYP2C9 (Medscape, 2016). Rifampisin yang menginduksi enzim CYP2C9 dapat meningkatkan metabolisme dari cotrimoxazol sehingga menurunkan AUC (Area Under Curve) dari cotrimoxazol yang akan berakibat pada penurunan atau bahkan kegagalan terapi dari cotrimoxazol.
Penurunan khasiat dari cotrimoxazol akan berpengaruh terhadap kondisi klinis pasien setelah menerima terapi cotrimoxazol. Kondisi klinis pasien sebelum menerima terapi cotrimoxazol pasien mengeluhkan batuk berdarah, demam dan sesak nafas, setelah menerima terapi cotrimoxazol kondisi klinis pasien membaik yang ditandai dengan pasien tidak mengeluhkan batuk berdarah, demam dan sesak. Pasien ini tidak hanya menerima terapi antibiotik tunggal, tetapi juga dikombinasikan dengan ceftriaxon sehingga penurunan khasiat cotrimoxazol tidak berpengaruh terhadap kondisi klinis pasien. Namun jika terjadi penurunan kondisi klinis pasien karena penurunan khasiat dari cotrimoxazol dapat dilakukan peningkatan dosis cotrimoxazol sehingga terapi dari cotrimoxazol tercapai.
5. Penggunaan antibiotik ceftriaxon bersama dengan furosemid akan menyebabkan potensi interaksi obat pada fase ekskresi. Furosemid dapat meningkatkan 25% waktu paruh dari ceftriaxon dan menurunkan klirensnya, sehingga meningkatkan efek nefro-toksiknya (Prasetya, 2011). Peningkatan nefrotoksik ceftriaxon akan mengganggu fungsi ginjal pasien dan penurunan fungsi ginjal dapat dilihat pada kreatinin pasien.
Peningkatan efek nefrotoksik dari ceftriaxon akan mengganggu fungsi ginjal dari pasien, gangguan pada fungsi ginjal dapat dilihat pada hasil pengecekan kreatinin pasien. Namun pada rekam medik pasien tidak terdapat data kreatinin pasien, sehingga tidak diketahui efek nefrotoksitas dari ceftriaxon terhadap fungsi ginjal pasien. Interaksi obat ini memiliki signifikansi *moderate*, jika terjadi peningkatan kadar kreatinin dalam darah pasien atau penurunan kondisi klinis pasien disarankan untuk menghentikan terapi kedua obat ini secara bersamaan dan menggunakan alternatif obat lain.

6. Metronidazol yang dikonsumsi dengan simvastatin akan menimbulkan interaksi obat pada fase metabolisme. Metronidazol akan mempengaruhi enzim di usus atau enzim CYP3A4 hati yang memetabolisme simvastatin sehingga menyebabkan efek simvastatin meningkat (Medscape, 2016). Penggunaan simvastatin dengan obat yang menghambat enzim CYP3A4 memperbesar resiko miopati dengan efek meningkatkan kadar plasma terutama pada dosis agak tinggi (di atas 20 mg) (Tjay dan Rahardja, 2007).
Interaksi obat ini memiliki signifikansi mayor, efek interaksi obat mayor dapat mengancam jiwa pasien atau menyebabkan kerusakan permanen. Terapi kedua obat ini secara bersamaan dihentikan dan digunakan alternatif obat lain untuk mencegah interaksi obat yang tidak diinginkan. Peningkatan efek dari simvastatin akan mempengaruhi kadar kolesterol dalam darah pasien, namun pada data rekam medik tidak tertera data kolesterol pasien sehingga tidak dapat diamati pengaruh efek interaksi obat terhadap kondisi pasien.
7. Methylprednisolone adalah salah satu obat golongan kortikosteroid. Methylprednisolon yang dikonsumsi bersamaan dengan metronidazol akan menyebabkan interaksi obat dalam fase metabolisme. Metronidazol akan meningkatkan efek methylprednisolon dengan menghambat enzim CYP3A4 hati (Medscape, 2016). Penghambatan enzim CYP3A4 oleh metronidazol akan memperlambat proses metabolisme dari methylprednisolon sehingga bioavailabilitas dari methylprednisolon meningkat. Hal tersebut yang membuat efek dari methylprednisolon lebih besar dan lebih lama.
Interaksi obat ini memiliki signifikansi *moderate*, jika terjadi penurunan kondisi klinis pasien maka dapat dilakukan penyesuaian dosis methylprednisolon dengan menurunkan dosisnya agar dosis yang diberikan sesuai untuk terapi pasien.
8. Azithromycin adalah salah satu jenis antibiotik golongan makrolida. Penggunaan antibiotik ini dengan digoxin akan menimbulkan interaksi obat. Azithromycin akan meningkatkan efek dari digoxin dengan mengubah (menurunkan) flora usus (Medscape, 2016). Salah satu fungsi dari flora usus adalah memetabolisme obat, digoxin merupakan salah satu obat yang dimetabolisme oleh flora usus. Inaktivasi digoxin ditemukan ketika diinkubasi dengan bakteri usus *Eggerthella lenta* secara *in vitro* dekade lalu. Namun, mekanisme yang mendasari dari inaktivasi digoxin masih belum jelas (Lu *et al*, 2014).
Kondisi klinis pasien pada saat keluar rumah sakit pada 2 pasien membaik, namun pada 1 pasien masih dalam kondisi lemah. Perbedaan kondisi klinis pasien ini terjadi mungkin karena perbedaan lama waktu pemberian azithromycin dan digoxin. Pasien yang memiliki kondisi klinis membaik menerima azithromycin dan digoxin secara bersamaan hanya 1 hari, sedangkan pada pasien yang memiliki kondisi klinis lemah menerima azithromycin dan digoxin secara bersamaan selama 3 hari. Interaksi obat ini memiliki signifikansi mayor, efek interaksi obat mayor dapat mengancam jiwa pasien atau menyebabkan kerusakan permanen. Terapi kedua obat ini secara bersamaan dihentikan dan digunakan alternatif obat lain untuk mencegah interaksi obat yang tidak diinginkan.
9. Penggunaan azithromycin dan warfarin secara bersamaan akan mengakibatkan interaksi obat. Interaksi obat ini terjadi pada fase metabolisme, azithromycin menurunkan metabolisme warfarin sehingga efek dari warfarin meningkat (Medscape, 2016). Penurunan

metabolisme dari warfarin akan meningkatkan bioavailabilitas dari warfarin efek warfarin menjadi lebih besar dan lebih lama. Peningkatan efek warfarin akan menimbulkan resiko terjadinya perdarahan, resiko perdarahan dapat dilihat dari nilai INR.

Interaksi obat ini memiliki signifikansi mayor, efek interaksi obat mayor dapat mengancam jiwa pasien atau menyebabkan kerusakan permanen. Terapi kedua obat ini secara bersamaan dihentikan dan digunakan alternatif obat lain untuk mencegah interaksi obat yang tidak diinginkan.

10. Azithromycin merupakan salah satu jenis antibiotik yang masuk dalam golongan makrolida. Antibiotik ini jika digunakan bersama spironolakton akan menimbulkan interaksi obat pada fase absorpsi. Pada penelitian ini diketahui ada 3 peresepan yang berpotensi memiliki interaksi obat ini. Spironolakton akan meningkatkan efek azithromycin (Medscape, 2016). Azithromycin sebagai substrat dari P-glikoprotein bioavailabilitasnya meningkat karena P-glikoprotein di usus dihambat oleh spironolakton. Obat-obat yang menghambat P-glikoprotein di usus akan meningkatkan bioavailabilitas substrat P-glikoprotein (Gitawati, 2009). Interaksi obat ini memiliki signifikansi moderate sehingga perlu memonitoring kondisi klinis pasien, jika terjadi penurunan kondisi klinis pasien maka perlu dilakukan penyesuaian dosis dari azithromycin
11. Fenobarbital telah diketahui sebagai *inducer* enzim hati, secara nyata dapat meningkatkan metabolisme dan klirens metronidazol sehingga menyebabkan kegagalan pengobatan metronidazol. Bukti klinis dari seorang wanita dengan trikomoniasis vagina diberi metronidazol selama setahun, tetapi infeksi terjadi lagi tidak lama setelah infeksi itu berhenti. Ketika disadari bahwa ia juga mengambil fenobarbital 100 mg sehari, dosis metronidazol dua kali lipat untuk 500 mg tiga kali sehari, dan dia sembuh setelah 7 hari. Penelitian farmakokinetik menemukan bahwa klirens metronidazol meningkat (waktu paruh 3,5 jam dibandingkan dengan waktu paruh normal 8 sampai 9 jam). (Baxter, 2008). Peningkatan metabolisme dan klirens metronidazol menyebabkan kegagalan terapi. Kegagalan terapi metronidazol akan berpengaruh pada kondisi klinis pasien sebelum dan sesudah menerima terapi, namun kondisi klinis pasien membaik setelah menerima terapi metronidazol. Hal ini dikarenakan pada pasien ini tidak hanya menerima terapi tunggal metronidazol saja tetapi pasien ini menerima terapi kombinasi antibiotik yakni metronidazol dan meropenem. Interaksi kedua obat ini memiliki signifikansi *moderate*, sehingga perlu memonitoring kondisi klinis pasien dan jika terjadi penurunan kondisi klinis karena penurunan efek dari metronidazol maka dosis metronidazol ditingkatkan agar efektivitas terapinya tercapai.
12. Levofloxacin adalah salah satu antibiotik golongan fluoroquinolon. Levofloxacin dan warfarin yang digunakan secara bersamaan memiliki potensi interaksi obat yang menyebabkan peningkatan efek warfarin dengan cara menurunkan metabolisme dari warfarin (Medscape, 2016). Warfarin adalah jenis obat antikoagulan yang dimetabolisme oleh enzim CYP1A2. Mekanisme fluoroquinolon dalam meningkatkan risiko perdarahan dengan cara menghambat CYP1A2 yang merupakan salah satu enzim utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme warfarin (Schelleman *et al.*, 2008).

Peningkatan efek warfarin akan menimbulkan resiko terjadinya perdarahan, yang dapat dilihat dari nilai INR. Data rekam medik pasien tidak terdapat data INR sehingga tidak dapat melihat efek dari peningkatan efek dari warfarin. Signifikansi interaksi kedua obat ini adalah *moderate*. Jika terjadi peningkatan nilai INR atau penurunan kondisi klinis pasien, maka dosis penggunaan warfarin disesuaikan dengan menurunkan dosisnya.

4. Kesimpulan

Pada persepsian 64 pasien pneumonia dengan penyakit penyerta ditemukan 12 jenis obat yang berpotensi berinteraksi dengan antibiotik. Potensi interaksi antibiotik dengan obat lain berdasarkan literatur terjadi pada fase absorpsi (12,82%), metabolisme (35,9%), dan ekskresi (51,28%).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest

Daftar Pustaka

- Aslam, Moh., Tan, C.K., dan Priyatno, A., 2003, *Farmasi Klinis*, PT Elex Media Komputindo kelompok Gramedia, Jakarta.
- Baxter, K., 2008, *Stockley's Drug Interaction Eight edition*, Pharmaceutical Press, United States of America.
- Balitbang Kemenkes RI, 2013, *Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS*, Balitbang Kemenkes RI, Jakarta.
- Dahlan, Z., 2007, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi IV*, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta.
- Depkes RI, 2009, *Profil Kesehatan Indonesia*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, 2011, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Elfidasari, D., Noriko, N., Mirasaraswati, A., Feroza, A., dan Canadianti, S.F., Deteksi Bakteri Klebsiella pneumonia pada Beberapa jenis Rokok Konsumsi Masyarakat, *Jurnal Al-Azhar Indonesia Seri Sains Dan Teknologi*, 2013; **21**: 41-47.
- File, T.M., Bartlet J.G., Thomer, A.r. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization, Up to Date Wolters Kluwer, tersedia di <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization> diakses tanggal 28 Agustus 2016
- Gitawati, R., Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya, *Media Litbang Kesehatan*, 2009; **18**(4): 175-183.
- Hussain, F., Arayne, M.S., and Sultana,, Interactions between sparfloxacin and antacids – dissolution and adsorption studies. *N. Pak. J.Pharm. Sci*,**2006**; **19**: (1), 16-21.
- Lacy, F.C., Armstrong L, Goldman M.O. Lance L., 2010.*Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals*,Lexi Comp- Ohio
- Lu,L., Wu, Y., Zuo, L., Luo, X., dan Large, P.J., IntestinalMicrobiome And Digoxin Inactivation: Meal Plan For Digoxin Users?, *World J Microbiol Biotechnol*, 2014; **30** (3).
- Medscape, 2016, Drug Interaction, tersediadi<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Diakses pada tanggal 3 Mei 2016.
- Mega, G.U., Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Di Instalasi Rawat Jalan Askes Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak Periode Januari- Maret 2013, *JurnalMahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 2013;**3** (1).
- Misnadiarly, 2008, *Penyakit Infeksi Napas Pneumonia pada Anak, Orang Dewasa, Usia Lanjut, Pneumonia Atipik & Pneumonia Atipik Mycobacterium*, Pustaka Obor Populer, Jakarta.
- Prasetya, F., Evaluasi Penggunaan Antibiotika Berdasarkan Kontraindikasi, Efeksamping, Dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Dengan Infeksi Saluran Pernapasan Bawah Di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta Periode Januari-Juni 2005, *J. Trop. Pharm. Chem.*,**2016**,**1**(2): 94-101.
- Rizqi M.H., dan Helmia Hasan, Tinjauan Imunologi Pneumonia pada Pasien Geriatri, *CDK-212*, 2014;**41**(1): 14-18.

- Sajinadiyasa. I G K., I M Bagiada, I B Ngurah Rai, Prevalensi Dan Risiko Merokok Terhadap Penyakit Paru Di Poliklinik Paru Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, *J Peny Dalam*; 2010;**11** (2): 91-95.
- Schelleman, H., Warren, B. B., Colleen M. B., Han, H., Stephen E. K., dan Hennessy, S., , Warfarin - Fluoroquinolones, Sulfonamides, or Azole Antifungals Interactions and the Risk of Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding, *Clin Pharmacol Ther*,2008; **84** (5):581–588.
- Tatro, S.D., 2008, *Drug Interaction Facts*, Wolters Kluwer Health, United State of America.
- Tjay, T.H., dan Kirana,R., 2007, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta

Kajian retrospektif interaksi obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta

A retrospective study on drug interactions in Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

Fita Rahmawati, Rini Handayani dan Vivi Gosal

Laboratorium Farmakoterapi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta

Abstrak

Interaksi obat merupakan salah satu *drug related problems (DRPs)* yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien. Penelitian bertujuan mengetahui besarnya frekwensi interaksi obat-obat dan obat-makanan (secara teoritik) pada unit rawat inap maupun rawat jalan. Penelitian juga bertujuan mengetahui pola mekanisme interaksi obat dan jenis-jenis obat yang sering berinteraksi.

Jenis penelitian adalah deskriptif, pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling* ($\alpha = 95\%$ dan $d = 10\%$) pada 90 sampel kartu rekam medis pasien geriatrik yang menjalani rawat inap di SMF Penyakit Dalam (Juni -September 2003) dan 120 sampel resep rawat jalan pada Pelayanan Obat Haspita Farma (Juli-Desember 2003). Analisis data dilakukan secara deskriptif.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa interaksi obat terjadi pada 59% pasien rawat inap dan 69% pasien rawat jalan. Pada pasien rawat inap ditemukan 125 kejadian interaksi (48 interaksi obat-obat dan 77 interaksi obat-makanan) dengan pola interaksi obat farmakokinetik 36%, farmakodinamik 16% dan *unknown* 48%. Jenis obat yang sering berinteraksi: furosemid, kaptopril, aspirin, dan seftriakson. Sedangkan pada rawat jalan ditemukan 128 interaksi obat terdiri dari 47 kasus interaksi obat-obat dan 81 kasus interaksi obat-makanan dengan pola interaksi obat farmakokinetik 72%, farmakodinamik 19% dan sisanya *unknown*. Obat yang sering berinteraksi fenitoin, phenobarbital, isoniasid, dan rifampicin.

Kata kunci : interaksi obat, Rumah Sakit Dr. Sardjito, geriatri

Abstract

The increasing number of drugs available and the increasing use of multidrug regimens which enhance the possibility for drug interactions. The aim of the study was to determine the frequency of drug-drug interaction and drug-food interaction both in outpatients and hospitalized patients. The research was also to determine the pattern of drug interaction mechanism and drugs which often show interaction.

The Research type was descriptive. The data were conducted by retrospective, simple random sampling, taken from 90 samples of geriatrics patient hospitalized medical record in Interne medicine during June-September 2003, 120 samples of outpatient prescription took care from Haspita Farma Pharmacies during July-December 2003. Evaluation of the data was carried out descriptively.

The result of the study showed that drug interaction occurred in 59% cases of hospitalized patient and 69% cases of outpatient. It was identified the existence of 125 drug interaction in hospitalized patient consists of 48 drug-drug interaction and 77 drug-food interaction. The pattern of drug interaction mechanism was pharmacokinetics pattern of drug interaction

mechanism 36%, pharmacodynamic 16 % and unknown 48 %. The drug which often have interaction were furosemid, captopril, aspirin, and ceftriaxon. In outpatient, It was identified 128 drug interactions consist of 47 drug-drug interactions case and 81 drug-food interaction. The mechanism pattern was pharmacokinetic 72%, pharmacodynamic 19% and unknown 11 %.The drug which often had interaction was phenitoin, phenobarbital, isoniasid, and rifampicin.

Key words : drug interaction, Dr. Sardjito Hospital, Geriatric

Pendahuluan

Dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan pada saat ini, dan berkembangnya polifarmasi maka kemungkinan terjadinya interaksi obat makin besar. Interaksi obat perlu diperhatikan karena dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan (Quinn and Day, 1997). Interaksi obat didefinisikan sebagai modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan, sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah (Fradgley, 2003).

Obat dapat berinteraksi dengan obat lain maupun dengan makanan atau minuman yang dikonsumsi oleh pasien. Hal ini dapat terjadi karena dalam kehidupan sehari-hari, tidak jarang seorang penderita mendapat obat lebih dari satu macam obat, menggunakan obat *ethical*, obat bebas tertentu selain yang diresepkan oleh dokter maupun mengkonsumsi makanan dan minuman tertentu seperti alkohol, kafein. Perubahan efek obat akibat interaksi obat dapat bersifat membahayakan dengan meningkatnya toksisitas obat atau berkurangnya khasiat obat. Namun, interaksi dari beberapa obat juga dapat bersifat menguntungkan seperti efek hipotensif diuretik bila dikombinasikan dengan beta-bloker dalam pengobatan hipertensi (Fradgley, 2003).

Jankel & Speedie (1990) mengemukakan kejadian interaksi obat pada pasien rawat inap 2,2 % hingga 30 %, dan berkisar 9,2 % - 70,3 % pada pasien di masyarakat. Diantaranya terdapat 11 % pasien yang benar-benar mengalami gejala akibat interaksi obat. Penelitian lain pada 691 pasien, ditemukan 68 (9,8%) pasien masuk rumah sakit karena penggunaan obat dan 3 (0,4 %) pasien disebabkan oleh interaksi obat (Stanton *et al.*, 1994). Suatu survei mengenai insiden efek samping penderita rawat inap yang menerima 0–5 macam obat adalah 3,5 %, sedangkan yang

mendapat 16–20 macam obat 54 %. Peningkatan insidens efek samping yang jauh melebihi peningkatan jumlah obat diperkirakan akibat terjadinya interaksi obat (Setiawati, 1995).

Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakokinetika obat dan interaksi yang mempengaruhi respons farmakodinamik obat. Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada beberapa tahap, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi. Interaksi farmakodinamik adalah interaksi di mana efek suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksi (Fradgley, 2003). Beberapa kejadian interaksi obat sebenarnya dapat diprediksi sebelumnya dengan mengetahui efek farmakodinamik serta mekanisme farmakokinetika obat-obat tersebut. Pengetahuan mengenai hal ini akan bermanfaat dalam melakukan upaya pencegahan terhadap efek merugikan yang dapat ditimbulkan akibat interaksi obat (Quinn and Day, 1997).

Perubahan efek obat akibat interaksi obat sangat bervariasi diantara individu karena dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti dosis, kadar obat dalam darah, rute pemberian obat, metabolisme obat, durasi terapi dan karakteristik pasien seperti umur, jenis kelamin, unsur genetik dan kondisi kesehatan pasien (Fradgley, 2003). Tidak semua interaksi obat akan bermakna secara signifikan, walaupun secara teoritis mungkin terjadi. Banyak interaksi obat yang kemungkinan besar berbahaya terjadi hanya pada sejumlah kecil pasien. Namun demikian seorang farmasis perlu selalu waspada terhadap kemungkinan timbulnya efek merugikan akibat interaksi obat ini untuk mencegah timbulnya resiko morbiditas atau bahkan mortalitas dalam pengobatan pasien.

Metodologi

Bahan

Bahan dan sumber data diperoleh dari kartu rekam medis pasien dan resep rawat jalan.

Prosedur penelitian

Jenis penelitian adalah deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Penelitian interaksi obat pada pasien rawat inap dilakukan melalui pengambilan 90 sampel ($\alpha = 95\%$ dan $d = 10\%$) kartu rekam medis pasien geriatrik di SMF Penyakit Dalam antara bulan Juni hingga September 2003. Sedangkan untuk rawat jalan diambil 120 sampel ($\alpha = 95\%$ dan $d = 10\%$) resep pada Pelayanan Obat Haspita Farma antara bulan Juli hingga Desember 2003 (Lemeshow *et al.*). Pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling* (acak sederhana).

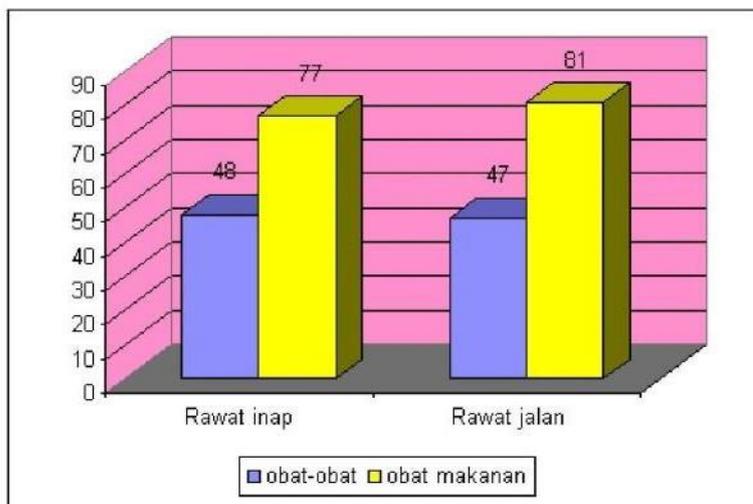
Data yang diperlukan dicatat pada lembar pengumpul data, meliputi : nama obat, dosis, aturan pakai, cara pemberian, dan lama pemberian.

Analisis

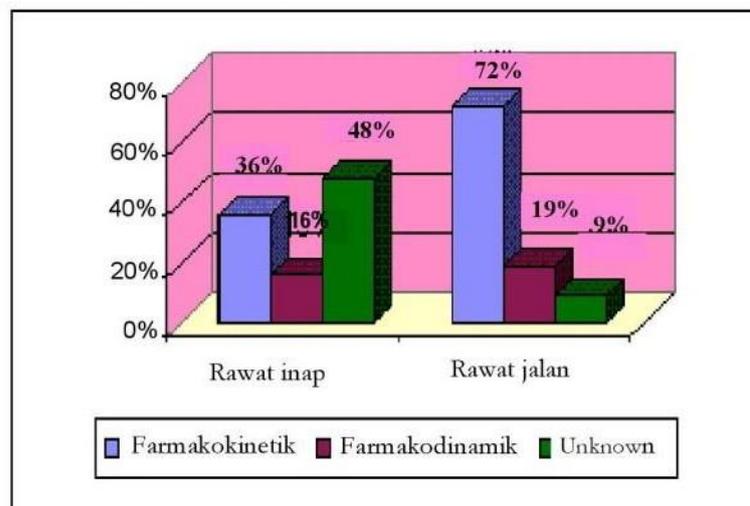
Evaluasi interaksi obat dilakukan secara teoritik berdasarkan studi literatur. Analisis data menggunakan metode statistik deskriptif. Ditentukan persentase terjadinya interaksi obat-obat dan obat-makanan pada rawat inap maupun rawat jalan. Persentase mekanisme interaksi obat baik yang mengikuti mekanisme interaksi farmakokinetik maupun farmakodinamik serta menentukan jenis-jenis obat yang sering berinteraksi.

Hasil Dan Pembahasan

Dari hasil penelitian diperoleh interaksi obat terjadi pada 59% kasus pasien rawat inap dan 69% resep rawat jalan. Pada pasien rawat inap ditemukan 125 kejadian interaksi obat



Gambar 1. Frekuensi interaksi obat-obat dan obat-makanan pada pasien rawat jalan dan rawat inap



Gambar 2. Persentase pola mekanisme interaksi obat pasien rawat inap dan pasien rawat jalan

terdiri dari 48 jenis interaksi obat-obat dan 77 interaksi obat-makanan, sedangkan pada pasien rawat jalan ditemukan 128 kejadian interaksi obat meliputi 47 kasus interaksi obat-obat dan 81 kasus interaksi obat-makanan (Gambar 1).

Kejadian interaksi obat yang cukup tinggi diatas 50 % pada hasil penelitian perlu mendapat perhatian farmasis. Apabila mengacu pada tujuan utama pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) untuk meminimalkan resiko pada pasien, maka memeriksa adanya interaksi obat pada pengobatan pasien merupakan salah satu tugas utama farmasis.

Jumlah kejadian interaksi obat pada pasien rawat inap geriatri cukup tinggi (125 kejadian). Tingginya angka kejadian interaksi obat ini berkaitan dengan banyaknya obat yang dikonsumsi pasien akibat beragam penyakit yang muncul pada usia geriatri.

Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamik. Beberapa jenis obat belum diketahui mekanisme interaksinya secara tepat (*unknown*). Pada pasien rawat inap pola mekanisme interaksi obat farmakokinetik 36 %, farmakodinamik 16 % dan *unknown* 48 %.

Sedangkan pada rawat jalan interaksi farmakokinetik 72 %, farmakodinamik 19% dan *unknown* 9 % (Gambar 2). Jenis obat yang mengalami interaksi obat baik pada rawat jalan dan rawat inap pada Tabel I dan Tabel II.

Sebagian besar interaksi obat ini bersifat merugikan dan hanya sebagian kecil saja yang bersifat menguntungkan yaitu pada interaksi obat-makanan obat-obat diazepam, propranolol yang menyebabkan peningkatan absorpsi obat. Dampak interaksi obat yang bersifat merugikan dalam penelitian ini : berkurangnya bioavailabilitas suatu obat akibat gangguan absorpsi (ciprofloxacin-makanan, antasida-kaptopril), peningkatan toksisitas obat (lasix-digoksin, ciprofloxacin-doxorubicin), timbulnya efek nefrotoksik (lasix-ceftriakson), bersifat antagonis terhadap efek obat lain (asetosal/AINS melawan efek antihipertensi kaptopril) (Stockley, 1999). Adapun jenis obat yang mengalami interaksi obat-obat pada penderita rawat jalan dan rawat inap di RS Dr. Sardjito Yogyakarta pada Tabel I dan Tabel II.

Hal lain yang perlu diperhatikan adalah relevansi atau signifikansi klinis dari interaksi obat yang terkait dengan jenis dan besarnya

Tabel I. Jenis obat yang mengalami interaksi obat-obat pada penderita rawat jalan di RS Dr. Sardjito Yogyakarta.

No	Jenis obat yang berinteraksi	Mekanisme interaksi	Tingkat signifikansi	Jumlah kasus
1	Isoniasid-Rifampisin	Farmakokinetika	1	9
2	Fenobarbital-Fenitoin	Farmakokinetika	4	6
3	Fenitoin-Asam folat	Farmakokinetika	2	6
4	Teofilin -Salbutamol	Farmakodinamik	5	5
5	Asam folat-Fenobarbital	Farmakokinetika	Tidak diketahui	4
6	Diazepam-Parasetamol	Farmakokinetika	Tidak diketahui	2
7	Digoksin-Spironolakton	Farmakokinetika	2	2
8	Etambutol-Isoniasid	Unknown	Tidak diketahui	2
9	Furosemid-Digoksin	Farmakodinamik	1	2
10	Antasid-Ranitidin	Farmakokinetika	Tidak diketahui	1
11	Kaptopril-Spironolakton	Unknown	1	1
12	Diklofenak-Ranitidin	Farmakodinamik	Tidak diketahui	1
13	Fluoksetin-Amitriptilin	Farmakokinetika	2	1
14	Parasetamol-Fenobarbital	Farmakokinetika	4	1
15	Parasetamol -fenitoin	Farmakokinetika	2	1
16	Salbutamol-Prednison	Farmakodinamik	Tidak diketahui	1
17	Teofilin-Prednison	Farmakokinetika	4	1
18	Trihexifenidil-Klorpromazin	Unknown	2	1
Jumlah				47

(Stockley, 1999)

Tabel II. Jenis obat yang mengalami interaksi obat-obat pada penderita rawat inap geriatri di RS Dr. Sardjito Yogyakarta.

No	Jenis obat yang berinteraksi	Mekanisme interaksi	Tingkat signifikansi	Jumlah kasus
1	Kaptopril- Furosemid	Farmakodinamik	3	7
2	Kaptopril -Alupurinol	Unknown	4	1
3	Kaptopril -Asetosal	Farmakodinamik	2	5
4	Parasetamol-Metoklopramid	Farmakokinetik	Tidak diketahui	1
5	Doxorubicin-Siklofosfamid	Unknown	Tidak diketahui	1
6	Fenitoin-Metronidazol	Farmakokinetik	4	1
7	Simetidin-Metronidazol	Farmakokinetik	5	1
8	Ranitidin-Siklofosfamid	Farmakokinetik	Tidak diketahui	1
9	Prednison-Siklofosfamid	Farmakodinamik	5	1
10	Furosemid-Seftriakson	Unknown	Tidak diketahui	9
11	Ranitidin-Siprofloksasin	Farmakokinetik	Tidak diketahui	1
12	Insulin-Asetosal	Farmakokinetik	2	2
13	Digoksin -Alopurinol	Unknown	Tidak diketahui	1
14	Digoksin- Bisakodil	Unknown	Tidak diketahui	1
15	Digoksin- Furosemid	Farmakodinamik	1	1
16	Digoksin-asetosal	Farmakokinetik	Tidak diketahui	2
17	Ranitidin-Sukralfat	Unknown	Tidak diketahui	1
18	Diazepam-Fraksiparin	Farmakodinamik	Tidak diketahui	2
19	Asetosal-Fraksiparin	Farmakokinetik	2	2
20	Isosorbit Dinitrat-Metronidazol	Unknown	Tidak diketahui	1
21	Siprofloksasin- Metronidazol	Unknown	Tidak diketahui	1
22	Kaptopril-Antasida	Unknown	Tidak diketahui	1
23	Ranitidin-Gibenklamid	Farmakokinetik	4	1
24	Siprofloksasin-Doxorubicin	Unknown	4	1
25	Furosemid-Ketoprofen	Unknown	Tidak diketahui	1
Jumlah				48

(Stockley,1999)

efek. Signifikansi klinis terbagi atas lima kategori tingkat signifikansi 1 hingga 5. Tingkat signifikansi pertama berarti interaksi obat menyebabkan efek yang berat (*severe or life-threatening*), efek ini didukung oleh beberapa data yang bersifat *suspected, established or probable in well*. Tingkat signifikansi kelima merupakan jenis interaksi yang menghasilkan efek yang ringan, dengan tingkat kejadian yang rendah serta belum ada data yang cukup (*no good evidence of an altered clinical*). Dengan mengetahui signifikansi interaksi obat dapat ditentukan prioritas dalam hal monitoring pasien (Tatro, 2001).

Dengan mengetahui mekanisme interaksi obat, farmasis dapat menentukan langkah yang tepat dalam pengatasan masalah tersebut. Farmasis dapat menentukan apakah suatu jenis interaksi obat dapat diatasi sendiri, ataukah memerlukan diskusi dengan klinisi/dokter. Langkah pertama dalam penatalaksanaan

interaksi obat adalah waspada terhadap pasien yang memperoleh obat-obat yang mungkin dapat berinteraksi dengan obat lain terutama apabila diketahui interaksi obat menunjukkan signifikansi level pertama seperti interaksi digoksin-furosemid, isoniasid-rifampicin, kaptopril-spiroolakton.

Beberapa alternatif penatalaksanaan interaksi obat adalah menghindari kombinasi obat dengan memilih obat pengganti yang tidak berinteraksi, penyesuaian dosis obat, pemantauan pasien atau meneruskan pengobatan seperti sebelumnya jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal atau bila interaksi tersebut tidak bermakna secara klinis (Fradgley, 2003).

Jumlah kejadian interaksi obat-makanan dalam penelitian ini cukup besar. Contoh obat yang berinteraksi dengan makanan pada pasien rawat inap adalah: aspirin, azitromicin,

ciprofloksasin, simetidin, diazepam, digoksin, furosemid, kaptopril, propanalol dan paracetamol. Sedangkan obat-obat yang berinteraksi dengan makanan pada pasien rawat jalan adalah: karbamazepin, diazepam, erythromisin, fenitoin, spironolakton, parasetamol, ampicilin, amoksisilin, kaptopril, sefalosporin, klorpromazin, digoksin, furosemid, isoniazid, piroksikam, rifampisin, teofilin, sikloporin, hidralazin, dan siprofloksasin. Makanan dapat mempengaruhi kecepatan dan jumlah obat yang diabsorpsi setelah pemberian obat secara peroral. Efek yang ditimbulkan bervariasi tergantung dari jenis makanan, obat dan formulasi obat. Beberapa absorpsi obat dapat meningkat dengan adanya makanan, seperti: diazepam, propranolol, dan siklosporin. Sedangkan obat lain absorpsi obat dapat berkurang atau *delay* dengan adanya makanan. Pengetahuan tentang efek obat pada makanan dalam klinik diperlukan, agar para tenaga kesehatan dapat memberikan informasi kepada pasien kapan obat harus diminum apakah harus bersama makanan atau tidak (McLachlan and Ramzan, 2006).

Hasil penelitian menunjukkan jenis obat yang sering berinteraksi dengan obat lain pada pasien rawat inap pasien geriatri adalah furosemid, kaptopril, aspirin, dan seftriakson. Sedangkan pada rawat jalan ditemukan obat yang sering berinteraksi adalah fenitoin, phenobarbital, isoniazid, dan rifampicin. Pengetahuan mengenai jenis obat yang sering berinteraksi dapat mempermudah dalam mengidentifikasi adanya interaksi obat pada pengobatan pasien. Tiap jenis pelayanan

kesehatan akan mempunyai karakteristik interaksi obat yang spesifik tergantung dari jenis penyakit dan jenis obat yang digunakan.

Untuk menghindari kemungkinan interaksi obat farmasis dapat secara aktif memberikan informasi kepada pasien seperti cara penggunaan obat yang secara tepat, jenis makanan dan minuman yang harus dihindari selama terapi. Melalui pelayanan informasi obat farmasis memegang peranan besar dalam mencegah timbulnya dampak negatif interaksi obat yang tidak hanya mempengaruhi kemanfaatan dan kemanjuran obat namun lebih jauh dapat mempengaruhi rasa aman serta meningkatkan biaya yang harus dikeluarkan pasien.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa interaksi obat terjadi pada 59% pasien rawat inap dan 69% pasien rawat jalan. Pada pasien rawat inap ditemukan 125 kejadian interaksi (48 interaksi obat-obat dan 77 interaksi obat-makanan) dengan pola interaksi obat farmakokinetik 36 %, farmakodinamik 16 % dan *unknown* 48 %. Jenis obat yang sering berinteraksi: furosemid, kaptopril, aspirin, dan seftriakson. Sedangkan pada rawat jalan ditemukan 47 kasus interaksi obat-obat dan 81 kasus interaksi obat-makanan dengan pola interaksi obat farmakokinetik 72%, farmakodinamik 19% dan sisanya *unknown*. Obat yang sering berinteraksi fenitoin, phenobarbital, isoniazid dan rifampicin.

Daftar Pustaka

- Fradgley S, 2003, Interaksi obat, dalam *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien* (Aslam M, Tan CK, Prayitno A, Ed), PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta, hal 119 – 134.
- Jankel CA and Speedie SM, 1990, Detecting drug interactions: a review of literature, *Ann pharmacother*, Vol. 24, p. 982 - 989 .
- Lemeshow, S., Hosmer, D.W., Klar, J., and Lwanga, S.K., 1990, *Adequacy of Sample Size in Health Studies*, John Wiley & Sons Ltd, England.
- McLachlan A, and Ramzan I, 2006, Meals and Medicines, *Australian Prescriber*, Vol 29, No. 2, p.40-42 .
- Quinn D.I and Day R.O, 1997, Clinically Important Drug Interactions, in *Avery's Drug Treatment*, 4 th edition, Adis International Limited, Aucland New Zealand, p. 301.
- Setiawati A, 1995, Interaksi obat, dalam *Farmakologi dan Terapi* (Ganiswara SG, Ed), Edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran-Universitas Indonesia, Jakarta, hal 801.

Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM and Polack AE, 1994, Drug-related admissions to an Australian Hospital, *J. Clin Pharm Ther*, vol 19, p 341 – 347.
Stockley IH, 1999, *Drug Interaction*, 5 th edition, The pharmaceutical Press, London , UK.
Tatro DS, 2001, *Drug Interaction Facts*, 5 th edition, A Wolters Kluwer Company, St Louis Missouri.

PRAKTIKUM V

PEMANFAATAN TOGA (TAMAN OBAT KELUARGA)

MODUL 1

TEKNIK PEMBUATAN SIMPLISIA TANAMAN OBAT

Pendahuluan

Simplisia adalah bahan alami yang dipergunakan obat yang belum mengalami pengolahan apapun, yang masih berada dalam wujud aslinya atau belum mengalami perubahan bentuk. Departemen Kesehatan RI membuat batasan tentang simplisia ialah bahan alami yang digunakan untuk obat dan belum mengalami perubahan proses apapun, dan kecuali dinyatakan lain umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dapat dibagi tiga yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral.

a. Simplisia nabati

Simplisia nabati ialah simplisia yang dapat berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan antara ketiganya. Misalnya *Datura Folium* dan *Piperis nigri Fructus*. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu sengaja dikeluarkan dari selnya. Eksudat tanaman dapat berupa zat-zat atau bahan-bahan nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan/diisolasi dari tanamannya.

b. Simplisia hewani

Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Contoh : minyak ikan (*Oleum iecoris asselli*) dan madu (*Mel depuratum*).

c. Simplisia pelikan atau mineral

Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni. Contoh: serbuk seng dan serbuk tembaga. Contoh tata nama simplisia:

Nama tanaman	Nama bagian tanaman
Piperis albi	Fructus

Tabel 1. Nama latin yang digunakan dalam tata nama simplisia

Nama Latin	Bagian Tanaman
Radix	Akar
Rhizome	Rimpang
Bulbul	Umbi lapis
Tubera	Ubi
Flos	Bunga
Fructus	Buah
Semen	Biji
Lignum	Kayu
Cortex	Kulit kayu
Caulis	Batang
Folia	Daun
Herba	Seluruh tanaman
Amyllum	Pati
Thallus	Bagian dari tanaman rendah

Teknik pembuatan simplisia sangat menentukan kualitas simplisia yang akan diperoleh. Oleh karena itu dibutuhkan kemurnian simplisia yang tinggi sehingga didapatkan khasiat dari simplisia tersebut. Namun tidak selalu mungkin untuk memperoleh simplisia yang sepenuhnya murni. Suatu simplisia tidak boleh mengandung bahan asing yang tidak berbahaya dan berbahaya seperti kontaminan dari serangga, fragmen hewan atau kotoran hewan sehingga dapat menyebabkan perubahan warna dan bau, serta tidak boleh mengandung lendir dan cendawan atau menunjukkan tanda-tanda pengotoran lain.

Alat dan bahan :

1. Timbangan
2. Talenan dan pisau
3. Baskom dan nampah
4. Oven
5. Toples dan etiket (label kertas tom & jerry)
6. Bahan-bahan yang digunakan dalam percobaan ini : tanaman herbal brotowali dan sambiloto

Proses pembuatan simplisia

Dasar pembuatan simplisia meliputi beberapa tahapan sebagai berikut:

1. Pengumpulan bahan baku

Tahapan pengumpulan bahan baku sangat menentukan kualitas bahan baku. Faktor yang paling berperan dalam tahapan ini adalah masa panen. Berdasarkan garis besar pedoman panen, pengambilan bahan baku tanaman dilakukan sebagai berikut :

- a. Biji
Pengambilan biji dapat dilakukan pada saat mulai mengeringnya buah atau sebelum semuanya pecah.
- b. Buah
Pengambilan buah tergantung tujuan dan pemanfaatan kandungan aktifnya. Panen buah bisa dilakukan saat menjelang masak (misalnya *Piper nigrum*), setelah benar-benar masak (misalnya adas), atau dengan cara melihat perubahan warna atau bentuk buah yang bersangkutan (misalnya jeruk, asam, dan pepaya).
- c. Bunga
Pemanenan bunga tergantung dari tujuan pemanfaatan kandungan aktifnya. Panen dapat dilakukan pada saat menjelang penyerbukan, saat bunga masih kuncup (seperti pada *Jasminum sambac*, melati), atau saat bunga sudah mulai mekar (misalnya *Rosa sinensis*, mawar).
- d. Daun atau herba
Panen daun atau herba dilakukan pada saat proses fotosintesis berlangsung maksimal, yaitu ditandai dengan saat tanaman mulai berbunga atau buah mulai masak. Untuk pengambilan pucuk daun, dianjurkan dipungut pada saat warna pucuk daun berubah menjadi daun tua.
- e. Kulit batang
Pemanenan kulit batang hanya dilakukan pada tanaman yang sudah cukup umur. Saat panen yang paling baik adalah awal musim kemarau.
- f. Umbi lapis
Panen umbi dilakukan pada saat akhir pertumbuhan.
- g. Rimpang
Panen rimpang dilakukan pada saat awal musim kemarau.
- h. Akar
Panen akar dilakukan pada saat proses pertumbuhan berhenti atau tanaman sudah cukup umur.

2. Sortasi basah

Sortasi basah ialah pemilihan hasil panen ketika tanaman masih segar. Sortasi dilakukan terhadap: tanah dan kerikil, rumput-rumputan, bahan tanaman lain atau bagian lain dari tanaman yang tidak digunakan, dan 1 bagian tanaman yang rusak (dimakan ulat dan sebagainya).

3. Pencucian

Pencucian simplisia dilakukan untuk membersihkan kotoran yang melekat, terutama bahan-bahan yang berasal dari dalam tanah dan yang tercemar pestisida. Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Frazier (1978) dilaporkan bahwa untuk pencucian sayuran yang dilakukan sebanyak satu kali akan menurunkan jumlah mikroba sebanyak 25%. Namun, pencucian yang dilakukan sebanyak tiga kali hanya akan menurunkan mikroba sebesar 58%. Beberapa bakteri pencemar air yang penting diketahui antara lain *Pseudomonas*, *Proteus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Enterobacter*, dan *Escherichia*. Sebelum pencucian kadang-kadang perlu dilakukan proses pengupasan kulit luar, terutama untuk simplisia yang berasal dari kulit batang, kayu, buah, biji, rimpang, dan bulbus. Pencucian bisa dilakukan dengan menggunakan air yang berasal dari beberapa sumber sebagai berikut:

a. Mata air

Pencucian dengan menggunakan air yang berasal dari mata air harus memperhatikan kemungkinan pencemaran oleh mikroba dan pestisida.

b. Sumur

Pencucian menggunakan air sumur perlu memperhatikan pencemar yang mungkin timbul akibat mikroba dan air limbah buangan rumah tangga.

c. PAM

d. Pencucian menggunakan fasilitas air PAM (ledeng) sering tercemar oleh kapur khlor.

4. Pengubahan bentuk

Pada dasarnya tujuan pengubahan bentuk simplisia adalah untuk memperluas permukaan bahan baku. Semakin luas permukaan maka proses pengeringan baku akan semakin cepat. Proses pengubahan bentuk ini meliputi beberapa perlakuan berikut :

- Perajangan : untuk rimpang, daun, dan herba
- Pengupasan : untuk buah, kayu, kulit kayu, dan biji-bijian yang ukurannya besar
- Pemipilan : untuk jagung, yaitu biji dipisahkan dari bonggolnya
- Pemoongan : untuk akar, batang, kayu, kulit kayu, dan ranting
- Penyerutan : untuk kayu

5. Pengerinan

Tujuan utama proses pengerinan simplisia ialah :

- a. Menurunkan kadar air sehingga bahan tersebut tidak mudah ditumbuhi kapang dan bakteri.
- b. Menghilangkan aktivitas enzim yang bisa menguraikan lebih lanjut kandungan zat aktif.
- c. Memudahkan dalam hal pengelolaan proses selanjutnya (ringkas, mudah disimpan, tahan lama).

Faktor yang mempengaruhi proses pengerinan simplisia :

- a. Waktu pengerinan : semakin lama dikeringkan akan semakin kering bahan tersebut.
- b. Suhu pengerinan : semakin tinggi suhunya semakin cepat kering, tetapi harus dipertimbangkan daya tahan kandungan zat aktif di dalam sel yang kebanyakan tidak tahan panas.
- c. Kelembaban udara di sekitarnya dan kelembaban bahan atau kandungan air bahan.
- d. Ketebalan bahan yang dikeringkan
- e. Sirkulasi udara
- f. Luas permukaan bahan : semakin luas permukaan bahan semakin mudah kering

Cara pengerinan bahan-bahan tertentu dijelaskan sebagai berikut :

- a. Untuk tanaman rendah, misalnya lumut, jamur, thallus, agar-agar, dan rerumputan laut dikeringkan dengan cara dijemur di bawah sinar matahari. Setelah kering, disimpan dalam kantong kedap udara.
- b. Untuk bahan berupa akar, pengerinan dilakukan dengan cara dirajang atau dipotong-potong pendek, kemudian dijemur langsung di bawah sinar matahari. Oleh karena akar termasuk bahan keras maka sebaiknya dijemur di bawah matahari langsung atau tanpa pelindung.
- c. Untuk bahan berupa buah seperti jeruk bisa dibelah terlebih dahulu, baru dijemur. Dapat pula buah diperam (misalnya asam), baru dijemur. Sementara untuk buah pala (*Myristica fragrans*) atau cabai merah (*Capsicum annum*) bisa langsung dijemur atau dioven. Syarat pengerinan menggunakan oven ialah suhu yang digunakan tidak boleh lebih dari 60° C.
- d. Untuk bahan berupa bunga hanya diangin-anginkan di tempat yang teduh atau jika menggunakan oven maka suhu diatur rendah sekitar 25-35° C.
- e. Untuk bahan berupa kulit batang umumnya dibelah terlebih dahulu, diserut, atau dipecah, kemudian langsung dijemur di bawah matahari langsung.
- f. Untuk bahan berupa rimpang harus dirajang terlebih dahulu untuk memperluas permukaan, kemudian dijemur di bawah matahari tidak langsung (ditutup kain hitam). Tujuannya untuk menghindari penguapan yang terlalu cepat yang dapat berakibat menurunkan mutu minyak atsiri di dalam bahan. Penjemuran tidak langsung bertujuan untuk menghindari kontak langsung dengan pancaran gelombang ultra violet.

- g. Bahan-bahan eksudat seperti getah (opium dan sebagainya), daging daun lidah buaya, dan biji jarak (*Ricinur communis*) yang akan diambil minyak lemaknya tidak perlu dilakukan proses pengeringan.
- h. Untuk bahan berupa daun atau bunga yang akan diambil minyak atsirinya maka cara pengeringan yang dianjurkan adalah menghindari penguapan terlalu cepat dan proses oksidasi udara

6. Sortasi kering

Sortasi kering adalah pemilihan bahan setelah mengalami proses pengeringan. Pemilihan dilakukan terhadap bahan-bahan yang terlalu gosong, bahan yang rusak akibat terlindas roda kendaraan (misalnya dikeringkan di tepi jalan raya), atau dibersihkan dari kotoran hewan.

7. Pengepakan dan penyimpanan

Setelah tahap pengeringan dan sortasi kering selesai maka simplisia perlu ditempatkan dalam suatu wadah tersendiri agar tidak saling bercampur antara simplisia satu dengan lainnya. Selanjutnya, wadah-wadah yang berisi simplisia disimpan dalam rak pada gudang penyimpanan.

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi pengepakan dan penyimpanan simplisia ialah:

- a) Cahaya
- b) Oksigen atau sirkulasi udara
- c) Reaksi kimia yang terjadi antara kandungan aktif tanaman dengan wadah
- d) Penyerapan air
- e) Kemungkinan terjadinya proses dehidrasi
- f) Pengotoran dan atau pencemaran, baik yang diakibatkan oleh serangga, kapang, bulu-bulu tikus atau binatang lain

Sedangkan persyaratan wadah yang akan digunakan sebagai pembungkus simplisia harus memenuhi syarat sebagai berikut :

- a) Harus *inert*, artinya tidak mudah bereaksi dengan bahan lain
- b) Tidak beracun bagi bahan simplisia dan bagi manusia yang menanganinya
- c) Mampu melindungi bahan simplisia dari cemaran mikroba, kotoran, dan serangga
- d) Mampu melindungi bahan simplisia dari penguapan kandungan aktif
- e) Mampu melindungi bahan simplisia dari pengaruh cahaya, oksigen, dan uap air

Pada gudang-gudang industri jamu, wadah simplisia yang umum dipakai ialah karung goni, plastik, peti kayu, karton, kaleng dan aluminium. Untuk bahan cair digunakan botol kaca atau

guci porselen. Sementara untuk bahan-bahan beraroma digunakan peti kayu yang dilapisi timah atau kertas timah.

Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam penyimpanan simplisia kering ialah:

- 1) Suhu penyimpanan simplisia yang terbaik tergantung dari sifat simplisia:
 - Disimpan pada suhu kamar, yaitu pada suhu antara 15°- 30°C
 - Disimpan di tempat sejuk, yaitu pada suhu antara 5°- 15°C
 - Disimpan di tempat dingin, yaitu pada suhu antara 0 ° - 8 °C
- 2) Kelembaban diatur serendah mungkin
- 3) Penyimpanan dilakukan di suatu ruang atau gudang yang terpisah dan kegiatan *prosesing* lain.
- 4) Situasi gudang atau ruang penyimpan harus bersih, baik di dalam ruang penyimpan maupun lingkungannya.
- 5) Sirkulasi udara harus lancar, tetapi tidak boleh terlalu terbuka. Harus dicegah masuknya angin langsung yang terlalu kencang, cahaya atau sinar matahari langsung yang berlebihan, dan serangga atau hewan pengganggu yang lain.
- 6) Prinsip penyimpanan dianjurkan menggunakan sistem *first in- first out* (yang masuk awal harus dikeluarkan lebih dahulu dibandingkan dengan yang masuk belakangan).
- 7) Membuat label wadah seperti berikut:
 - Nama simplisia :
 - Asal bahan :
 - Tanggal pembuatan :
 - Keterangan lain :
- 8) Penyimpanan simplisia seyogyanya tidak terlalu lama. Dalam jangka waktu tertentu harus dilakukan pengecekan dan pengujian mutu.
- 9) Untuk simplisia yang rusak atau tercemar harus dikeluarkan dan dimusnahkan. Sementara simplisia yang beracun (mengandung bahan aktif keras) harus disimpan terpisah, dikunci, dan diberi label (tanda) berbeda.

Beberapa catatan penting tentang penyimpanan simplisia ialah :

- 1) Jenis-jenis simplisia yang tahan disimpan ialah: kulit, kayu, akar, serta bahan-bahan yang mengandung damar, resin, dan sejenisnya. Hal ini dikarenakan bahan-bahan tersebut kurang menyerap air.
- 2) Simplisia yang mudah menyerap air ialah :daun, herba kering, bahan yang banyak bulu-bulunya serta tipis, dan umbi-umbian yang banyak mengandung amilum. Bahan-bahan ini mampu menyerap air hingga 10-15% dari bobot bahan.
- 3) Pengaruh kadar air terhadap glikosida dapat mengakibatkan penguraian dari glikosida yang bersangkutan jika kadar airnya mencapai lebih dari 8%.

4) Kadar air simplisia yang paling layak adalah kurang dari 5%.

Tujuan Praktikum

1. Mahasiswa mampu menjelaskan beberapa macam simplisia tanaman obat dan khasiatnya
2. Mahasiswa mampu membuat simplisia dengan cara pengeringan dan menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas simplisia

Metode Praktikum

1. Bahan : Bagian tanaman yang digunakan untuk obat
2. Metode : Buatlah simplisia tanaman obat dengan cara pengeringan, dengan mengikuti alur berikut ini:

Gambar 1. Alur pembuatan simplisia dengan cara pengeringan



Lembar Kerja (Pelaporan) :

A. Identifikasi bahan

Nama tanaman :

Bagian tanaman yang digunakan :

Nama simplisia :

Fitokimia :

Khasiat :

B. Uraikan tahap pembuatan simplisia dengan mengisi tabel berikut ini!

1. Pemilihan bahan baku

- a) Bahan baku tanaman :
- b) Waktu pengambilan bahan baku :
- c) Karakteristik bahan baku
 - Warna :
 - Bentuk :
 - Bau :
 - Rasa :
- d) Penampakan irisan melintang (untuk rimpang) :

2. Sortasi basah

Jenis benda asing :

3. Pencucian :

4. Berat basah bahan baku :

5. Cara pengubahan bentuk bahan baku :

6. Pengeringan :

- a. Cara pengeringan :
- b. Lama pengeringan :
- c. Berat kering bahan baku :
- d. Kadar air :

7. Pemeriksaan organoleptik

- Warna :
- Bau :
- Rasa :

8. Penyimpanan

- Wadah penyimpanan :
- Suhu tempat penyimpanan :
- Kelembaban tempat penyimpanan :
- Beri label pada wadah :

C. Pengamatan

Setelah empat minggu, amati kondisi simplisia!

1. Berat simplisia :
2. Pengamatan organoleptik
 - Warna :
 - Bau :
 - Rasa :
3. Pembahasan dan kesimpulan

MODUL 2

PEMBUATAN RAMUAN SEDIAAN OBAT HERBAL INFUSA

Pemanfaatan obat tradisional dikalangan masyarakat Indonesia dalam mengatasi masalah kesehatan semakin meningkat. Hasil riset kesehatan dasar tahun 2010, didapatkan 59,12% masyarakat Indonesia pernah mengkonsumsi jamu atau obat tradisional. Dari persentase tersebut terdapat 50,36% yang menggunakan jahe, temulawak 39,65%, kencur 48,77%, meniran 13,39% dan 11,73% mengkudu. Data ini memperlihatkan bahwa kecenderungan masyarakat dalam memanfaatkan obat tradisional sebagai salah satu pilihan untuk meningkatkan atau memelihara kesehatan mereka. Masyarakat yang sudah merasakan manfaatnya diperoleh hasil sebesar 95,60%. Sementara itu secara global juga kita mengetahui semakin meningkatnya kecenderungan masyarakat untuk memanfaatkan gaya hidup kembali ke alam.

Dalam memperkenalkan pemanfaatan tanaman obat di masyarakat perlu memperhatikan kaidah-kaidah aman, bermanfaat dan dapat dipertanggungjawabkan.

I. Tujuan

Memahami dan mampu membuat ramuan sediaan infusa

II. Dasar Teori

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Kecuali dinyatakan lain, infusa yang mengandung bukan bahan khasiat keras, dibuat dengan menggunakan 10% simplisia.

Banyaknya air yang dibutuhkan dalam pembuatan infusa adalah :

1. Untuk simplisia segar : sejumlah infusa yang dibuat.
2. Untuk simplisia ½ kering : sejumlah infusa yang dibuat + (1 x berat simplisia).
3. Untuk simplisia kering : sejumlah infusa yang dibuat + (2 x berat simplisia)

(Depkes RI, 1997, Farmakope Indonesia Edisi IV).

III. Syarat Bahan

Dalam memilih bahan ramuan tanaman obat, seperti : akar, rimpang, umbi, kulit batang, kayu, daun, bunga, buah atau seluruh tanaman (herba) harus memperhatikan :

1. Bahan segar
2. Warna cerah
3. Telah tua/ matang/ masak sempurna
4. Masih dalam keadaan utuh

5. Tidak rusak oleh serangan ulat atau hama dan penyakit tanaman lainnya, tidak bercendawan/berjamur atau akar yang berlumut.
6. Buah segar, tidak keriput, kulit batang tidak retak. Daun, bunga, kulit, umbi yang tidak berubah warna atau layu.

IV. Petunjuk umum

Bahan yang digunakan harus dicuci bersih dengan air yang mengalir dan pembuatan ramuan menggunakan air minum atau air bersih.

V. Peralatan

Peralatan yang digunakan untuk membuat ramuan infusa tanaman obat :

- a. Periuk (kuali) dari tanah liat atau panci dari bahan gelas/kaca, email atau stainless steel.
- b. Pisau atau spatula /pengaduk yang terbuat dari bahan kayu.
- c. saringan dari bahan kain, gelas ukur, plastik atau nilon dan timbangan

Jangan menggunakan peralatan dari bahan aluminium, timah atau tembaga karena mudah bereaksi dengan tanaman obat yang berakibat dapat meracuni (menjadi toksik) dan mengurangi khasiat tanaman obat tersebut.

VI. Ukuran dan takaran

Gunakan bahan dengan takaran yang tepat.

- o 1 gelas : 200 cc
- o 1 cangkir : 100 cc
- o 1 jari : 1 jari telunjuk (pengguna)
- o Secukupnya : sesuai kebutuhan

VII. Meramu

Merupakan proses pencampuran bahan-bahan tanaman obat dengan menggunakan tangan dan atau alat pencampur.

Hal yang perlu diperhatikan sebelum membuat ramuan :

- a. Cuci tangan sampai bersih.
- b. Siapkan bahan baku yang telah dipilih.
- c. Menggunakan alat-alat yang bersih.
- d. Ramuan disimpan / diletakkan pada tempat yang bersih.

Cara membuat ramuan rebusan :

- a. Bahan direbus dengan api kecil.
- b. Rebusan diperoleh menjadi separuhnya , misal dari 2 gelas menjadi 1 gelas.

Alat dan Bahan

- a. Bahan yang digunakan :
 - Tanaman obat segar : daun sambiloto, batang brotowali dan daun kumis kucing
 - Daun atau serbuk simplisia
 - aquadest.
- b. Alat-alat yang digunakan :
 - Panci infus, Kompor, timbangan, pisau atau gunting, Kain flannel, corong kaca
 - Beaker glass, Erlemeyer botol

Cara Kerja :

Pembuatan Sediaan Infusa Daun Sambiloto (120ml)

1. Timbang 12g daun Sambiloto segar, potong-potong 2-3 mm, masukkan ke dalam bejana infuse.
2. Ukur aquadest sebanyak 120 ml masukan ke dalam bejana infuse, panaskan di atas penangas air selama 15 menit (terhitung mulai suhu mencapai suhu 90⁰C), sekali-sekali diaduk supaya minyak atsiri dalam daun Sambiloto terekstraksi sempurna, setelah itu angkat, dinginkan.
3. Infuse dingin disaring dengan kain flannel, filtratnya ditampung pada beaker glass.
4. Jika filtrate belum mencapai 120ml, tambahkan air panas (sejumlah kekurangannya) pada ampas, dinginkan, saring, peras. Filtrate yang diperoleh digabungkan dengan filtrate pertama (prosedur no 3) hingga diperoleh volume infuse 120ml
5. Masukan infuse kedalam botol 120ml yang sudah di tara dan ditandai, tutup
6. Beri etiket

Prosedur percobaan :

1. Bahan tanaman dibersihkan dan dicuci
2. Keringkan (matahari, oven, atau blower)
3. Pengeringan dengan oven dilakukan dengan temperatur 40-50 °C
4. Pengeringan dilakukan hingga bahan baku mudah dipecahkan atau dipatahkan
5. Bahan baku yang sudah kering ditimbang dan disimpan dalam plastik kedap udara
6. Kemudian disimpan di dalam lemari atau rak pada ruangan yang kering

RAMUAN MEMBANTU MENGATASI KELUHAN KENCING MANIS

Kencing manis adalah kondisi kadar gula darah puasa diatas 126 mg/dL.

Bahan :

1. Sambiloto kering 10 gram
2. Daun kumis kucing 30 gram
3. Batang brotowali 1 jari
4. Air 250 mL 3 gelas

Cara pembuatan :

1. Cuci bersih semua bahan, kemudian direbus hingga tersisa setengahnya.
2. Lalu disaring

Cara pemakaian :

Ramuan tersebut diminum untuk 2 kali, pagi dan malam

Pengukuran Kadar Gula Darah Sebelum dan Sesudah Minum Infus Ramuan Mengatasi Diabetes

1. Sebelum praktikum dimulai, ukur kadar gula darah subyek yang diperiksa dan dicatat kadar gula darah nya.
2. Subyek disuruh makan
3. Dua jam setelah makan diukur kembali kadar gula darah subyek dan dicatat

I. Hasil Percobaan

Sediaan	Volume	Pemerian	Khasiat
Infusa ramuan herbal untuk mengatasi DM	120 mL	<ul style="list-style-type: none">• Warna :• Rasa :• Bau : Khas Aromatik• Konsistensi :• Kadar gula darah <i>before</i>:• Kadar gula darah <i>after</i> :	Menurunkan kadar gula darah

II. PEMBAHASAN HASIL PERCOBAAN

DAFTAR PUSTAKA

- Harmita, Maksum Radji. 2008. Buku Ajar Analisis Hayati. Edisi 3. Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Brunton, Laurence L., Randa Hilal, Bjorn C. Knollmann. 2018. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th Edition. McGraw Hill Medical. New York
- Schmitz Gery., Hans Lepper, Michael Heidrich. 2009. Farmakologi dan Toksikologi. Edisi 3. Buku Kedokteran EGC. Jakarta
- Gunawan, Didik, Mulyani. 2004. Ilmu Obat Alam (Farmakognasi) Jilid 1. Penebar Swadaya. Jakarta. pp. 140
- Hutapea, Johnny Ria. 1994. Inventaris Tanaman Obat Indonesia (III). Litbang Departemen Kesehatan. Jakarta.
- Kusuma, Fauzi, Zaky. 2005. Tumbuhan Liar Berkhasiat Obat. Agro Media Pustaka. Jakarta. pp. 82
- Tukiman. 2004. Pemanfaatan Tanaman Obat Keluarga (TOGA) untuk Kesehatan Keluarga. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.
- Nur Azizah, 2008. Buku Panduan Praktikum Mata Kuliah Produksi Tanaman Obat & Aromatik (pto 4205), Fakultas Pertanian Universitas Brawijaya, Malang
- Chairunnisa. 2013. Pengaruh Konsentrasi Infusa Daun Sirih (*Piper betle* Linn.) Pada Pencelupan Telur Itik Terhadap Daya Tetas Dan Kematian Embrio. Jawa Barat: Universitas Padjadjaran
- Formularium Obat herbal Asli Indonesia
- Yunita, Erma dan Andi Wijaya. 2018. Modul Praktikum Fitokimia. Yogyakarta. Laboratorium Fitokimia Akademi Farmasi Indonesia Yogyakarta