

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Obat-obatan adalah poin penting dalam dunia kesehatan. Seiring dengan banyaknya manfaat dari obat-obatan tersebut ia akan terus menerus menyebabkan kerugian bagi sejumlah orang yang menggunakannya. Selain efek yang diharapkan pada saat pemberian obat kepada pasien, ada juga efek lain yang harus selalu diwaspadai dalam penggunaannya yang merupakan reaksi yang tidak dikehendaki (ROTD) atau dengan kata lain disebut *Adverse Drug Reaction* (ADR) (Mariyono dan Suryana, 2008). Menurut World Health Organization (WHO), *Adverse Drug Reactions* (ADR) adalah setiap efek berbahaya yang tidak diinginkan dan terjadi secara tidak sengaja dari suatu obat, yang timbul pada pemberian obat dengan dosis normal pada manusia untuk tujuan pencegahan, diagnosis atau terapi, ataupun untuk modifikasi fungsi fisiologis (WHO, 1969).

ADR menjadi suatu persoalan yang kompleks bagi tenaga kesehatan, terutama bagi seorang farmasis yang mempunyai tanggung jawab penting dalam menjamin penggunaan obat yang aman, efektif dan efisien bagi pasien. Lazarou, Pomeranz, Corey (1998) menyatakan bahwa ADR merupakan masalah utama dan menjadi salah satu penyebab utama kematian dan morbiditas. Morbiditas dan mortalitas akibat penggunaan obat merupakan masalah nyata yang dihadapi farmasi klinis saat ini (Prest, Kristianto, Tan, 2003). ADR juga berkontribusi secara signifikan terhadap perkembangan penyakit, kematian dan biaya rawat inap pasien (Lovborg, Eriksson, Jonsson, Bradley, Hagg, 2012). Amerika Serikat mencatat bahwa biaya tahunan morbiditas dan mortalitas yang mereka keluarkan terkait obat diperkirakan lebih dari \$ 136 miliar dan ADR berkontribusi secara signifikan terhadap biaya ini (McDonnell dan Jacobs, 2002). Lebih lanjut menurut Schatz dan Weber (2015) *Adverse Drug Reaction* dapat menyebabkan pasien kehilangan kepercayaan dan memiliki emosi yang negatif terhadap tenaga medis mereka dan cenderung berusaha mencari pilihan terapi sendiri yang dianggap bisa mengurangi efek akibat ADR namun tanpa mereka sadari bisa memperburuk ADR yang terjadi.

Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Bouvy, De Bruin dan Koopmanschap (2015) di beberapa negara di Eropa dilaporkan insiden ADR yang menyebabkan admisi pasien berkisar antara 1.3% – 12.8%. Secara keseluruhan, lebih kurang 5,3% pasien yang masuk ke rumah sakit disebabkan oleh ADR dan sekitar 10% - 20% pasien rawat inap mengalami sekurang-kurangnya satu ADR selama dirawat di rumah sakit (Kongkaew, Noyce, Ashcroft, 2008; Lundkvist dan Jonsson, 2004; Pirmohamed, James, Meakin, Green, Scott, Walley, Farrar, Park, Breckenridge, 2004).

Data tersebut hanya dihitung dari kejadian ADR yang dilaporkan. Data sebenarnya akan jauh lebih besar. Hal ini disebabkan karena beberapa ADR yang terjadi hampir sama dengan kondisi penyakit dasar pasien sehingga akan sangat sulit terdeteksi dan seringkali tidak dilaporkan. Meskipun beberapa ADR hanya berupa gejala minor, akan tetapi ada juga efek ADR yang serius dan bisa menimbulkan kematian (Lazarou *et al.*, 1998; Pirmohamed *et al.*, 2004).

Tidak hanya pada orang dewasa, anak-anak menjadi salah satu populasi yang sangat beresiko mengalami ADR. Tahun 2012, data melaporkan bahwa persentase kejadian ADR pada anak yang dirawat di rumah sakit berkisar antara 0,6% sampai dengan 16,8% (Smyth, Gargon, Kirkham, Cresswell, Golder, Smyth dan Williamson, 2012). Data ini hampir sama besarnya dengan kejadian pada pasien dewasa yang dirawat di rumah sakit disebabkan ADR yaitu sebesar 14,7% (Davies, Green, Taylor, Williamson, Mottram, Pirmohamed, 2009).

Selain itu, efek samping penggunaan obat pada anak-anak dibawah dua tahun menyebabkan tingkat kematian yang cukup besar (Moore, Weiss, Kaplan, Blaisdell, 2002). Anak-anak beresiko tinggi mengembangkan ADR karena mereka jarang mengekspresikan terapi obat mereka sendiri, sehingga menyebabkan mereka berada posisi yang cenderung beresiko mengalami kegagalan terapi (Schatz dan Weber, 2015).

Respon tubuh anak terhadap obat sudah pasti berbeda dari orang dewasa. Belum sepenuhnya perkembangan farmakologi, belum matangnya sistem imun anak, kekurangan formulasi sediaan yang sesuai untuk anak-anak, penggunaan obat *off-label*, tingginya tingkat polifarmasi, paparan akibat penggunaan obat oleh ibu yang hamil atau melalui ASI, kesulitan dalam berkomunikasi dan divergensi

penyakit mereka dari orang dewasa menjadi faktor resiko lain terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki pada anak (Andrade, Santos, Souza, Lobo dan da Silva, 2017; Napoleone, 2010).

Hasil survey yang dilakukan oleh Conroy, Choonara, Impicciatore, Mohn, Arnell, Rane, Knoeppel, Seyberth, Pandolfini, Raffaelli, Rocchi, Bonati, Jong, de Hoog dan Anker (2000) pada lima rumah sakit di Eropa menunjukkan bahwa hampir separuh dari obat yang diresepkan (46%) pada anak-anak belum pernah diuji untuk digunakan pada golongan usia ini dan lebih dari separuh (67%) anak-anak dalam penelitian ini menerima resep *off-label* selama masa rawat inap mereka. Pada tahun 2006, perusahaan obat Eropa merilis 75% dari 317 obat yang relevan untuk digunakan pada anak-anak, akan tetapi hanya 34% yang memiliki indikasi untuk anak-anak (European Medicin Agency, 2014), sehingga seringkali obat yang diresepkan pada anak berupa sediaan *off-label* atau tanpa izin. Akibatnya laporan kejadian ADR karena penggunaan obat *off-label* dan obat yang tanpa izin tercatat sangat tinggi berkisar antara 36% - 100% pada bangsal anak, dan sebesar 23-60% dari penggunaan obat *off-label* ini terlibat dalam ADR (Cuzzolin, Atzei dan Fanos 2006).

Seringkali ditemui kekurangan data keamanan dan kemanjuran penggunaan obat pada anak. Sehingga penggunaan obat pada anak hanya didasarkan pada informasi yang tersedia untuk orang dewasa. Kekurangan data dan informasi untuk mengevaluasi dosis penggunaan obat pada anak membuat dokter mengambil keputusan terapi dari informasi yang pada akhirnya menempatkan pasien anak pada peningkatan resiko mengalami ADR (Kearns, 2000). Hal ini mendorong banyak pihak untuk melakukan pengujian klinis yang lebih banyak tentang data keamanan penggunaan obat-obatan pada anak.

Pada tahun 1997 ada kebijakan baru di Uni Eropa dan Amerika Serikat untuk meningkatkan penelitian tentang obat-obatan pada pediatrik, bahkan Food and Drug Administration Modernisation Act (FDAMA) Amerika Serikat menawarkan insentif finansial untuk perusahaan Farmasi dan tambahan enam bulan eksklusivitas pasar dari produk mereka bila mereka melakukan uji coba pediatrik sesuai dengan permintaan Food and Drug Administration (FDA, 1997).

Diperkirakan bahwa 41% pasien di Indonesia yang menggunakan obat yang diresepkan pertama kali akan mengalami reaksi efek samping obat (Prest *et al.*, 2003). Risiko terjadinya ADR dapat meningkat hingga dua kali lipat di rumah sakit. Diperkirakan kejadian ADR yang dapat menimbulkan kematian terjadi sebesar 0,1% pada pasien rawat inap (Mariyono dan Suryana, 2008). Data laporan kejadian akibat reaksi obat yang tidak dikehendaki ini di Indonesia sangat kurang. Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia sebagai pemegang tanggung jawab dalam proses pemantauan penggunaan obat di Indonesia mencatat sampai tahun 2014 ada 345 kasus efek samping obat yang telah dilaporkan oleh tenaga kesehatan dan 1871 *local report* dari industri farmasi (Badan POM RI, 2015).

Dari hasil penelusuran ditemukan sangat sedikit sekali penelitian mengenai ADR yang dilakukan di Indonesia. Beberapa penelitian yang telah dilakukan diantaranya: “Kejadian ROTD yang menyebabkan pasien lanjut usia dirawat diruang perawatan penyakit dalam instalasi rawat inap B RSUP DR. Cipto Mangunkusumo” (Christianie, Setiati, Trisna, Andrajati, 2008), “Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo” (Putra, Achmad, Pramestutie, 2017), “Identifikasi ADR pada pasien geriatrik di bagian/SMF rawat inap penyakit dalam RSUP DR. M.Djamil Padang” (Tobat, Muchtar, Martini, 2015), “*Adverse drug reactions* (ADR) pada pasien rawat inap geriatri” (Rahmawati, Pramantara, Rochmah dan Sulaiman 2008), “Analisis Adverse Drug Reaction Obat Anti Retroviral Pada Pengobatan Pasien HIV/AIDS di RSUD Gunung Jati Cirebon Tahun 2013 (Hidayati, Abdillah, Keban, 2013) “Penggunaan Obat *off-label* pada anak di Apotek Kota Yogyakarta” (Setyaningrum, Gredyanadita, Gartina, 2017).

Penilaian reaksi obat yang tidak dikehendaki atau ADR dan monitoring efek samping obat di Indonesia menjadi tanggung jawab Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). BPOM menggunakan Algoritma Naranjo untuk mengetahui apakah reaksi yang timbul pada pasien akibat penggunaan suatu obat dikategorikan sebagai suatu efek samping atau tidak. Penilaian dilakukan dengan mengisi suatu form yang dikenal dengan “form kuning MESO” (Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapeutik dan PKRT Badan POM RI 2012).

Penilaian Naranjo merupakan penialaian kausalitas, yang berarti menilai suatu reaksi yang sudah terjadi bukan untuk mencegah. Keabsahan metoda Naranjo ini juga mulai dipertanyakan oleh sejumlah investigator di luar negeri. Metoda Naranjo sudah ada sejak 30 tahun yang lalu. Berbicara dari sudut prospektif ADR pada anak, pada kondisi yang heterogen dan kasus ADR yang potensial maka ditemukan banyak kesulitan bila menggunakan metode Naranjo (Bracken, Nunn, Khirkham, Peak, Arnott, Smyth, Pirmohamed, Turner, 2017). Ada sepuluh macam pertanyaan sederhana yang mengklasifikasikan reaksi seperti apa yang ditimbulkan suatu obat, apakah termasuk pada kategori *unlikely*, *possible*, *probable* dan *definite* (Naranjo, Busto, Sellers, Sandor, Roberts, Janecek, Domecq, Greenblatt, 1981). Namun terkadang ditemukan kondisi dimana beberapa pertanyaan dianggap kurang relevan dan tidak mungkin untuk diaplikasikan, sehingga jawaban dikategorikan pada “tidak diketahui”. Hal ini menyebabkan penilaian yang kurang sensitif dan mempengaruhi hasil akhir secara keseluruhan hingga pada akhirnya meremehkan kemungkinan ADR yang ditemukan (Bracken, 2015).

Berdasarkan uraian diatas, ada tiga hal penting yang mendasari penelitian ini. Pertama, untuk menjamin keberhasilan terapi, menurunkan resiko morbiditas dan mortalitas serta biaya perawatan pasien di rumah sakit disebabkan oleh ADR, dan menjamin efektifitas dan keamanan terapi pada pasien maka sangat penting untuk dilakukan penelitian mengenai *Adverse Drug Reaction* ini.

Kedua, keberadaan anak sebagai populasi yang heterogen, minimnya data dan informasi penggunaan obat pada anak serta banyaknya faktor resiko yang menjadikan anak sebagai populasi yang rentan mengalami ADR menjadi dasar pemikiran untuk dilakukan studi ADR pada anak. Umumnya studi penilaian ADR dilakukan pada pasien geriatri sedangkan pada pasien anak atau pediatri sendiri sangat jarang ditemukan. Hal ini menjadi alasan lain pemilihan populasi anak sebagai subjek penelitian.

Ketiga, kekurangan algoritma Naranjo dan keterbatasan algoritma Naranjo hanya sebagai alat penilaian kausalitas ADR mendorong peneliti untuk mencoba menyusun suatu instrumen yang bisa digunakan untuk mencegah, mewaspadai atau menghindari resiko terjadinya ADR. Hingga saat ini belum ada penelitian

yang dilakukan untuk menyusun ataupun mengembangkan instrumen penilaian, pencegahan dan penghindaran ADR, terutama di RSUP DR. M. Djamil Padang tempat dilakukannya penelitian ini.

## **B. Masalah penelitian**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana kasus-kasus *Adverse Drug Reactions* yang terjadi pada pasien rawat inap di bagian/SMF Anak RSUP DR. M. Djamil Padang?
2. Bagaimana penanganan dan cara pelaporan *Adverse Drug Reactions* pada pasien rawat inap di bagian/SMF Anak RSUP DR. M. Djamil Padang?
3. Bagaimana cara mewaspadaai, menghindari atau memperkecil terjadinya *Adverse Drug Reactions* pada pasien anak?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui kasus-kasus *Adverse Drug Reactions* yang terjadi pada pasien rawat inap di bagian/SMF Anak RSUP DR. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui sistem pelaporan *Adverse Drug Reactions* yang terjadi pada pasien rawat inap di bagian/SMF Anak RSUP DR. M. Djamil Padang.
3. Menyusun rancangan instrumen untuk mewaspadaai dan memperkecil resiko terjadinya *Adverse Drug Reactions* pada pasien anak.

## **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Bagi Peneliti
  - a. Adanya informasi mengenai insiden ADR yang terjadi pada pasien rawat inap bagian/SMF Anak di RSUP DR. M. Djamil Padang.
  - b. Mengetahui bagaimana sistem pemantauan dan pelaporan ADR pada pasien rawat inap bagian/SMF Anak di RSUP DR. M. Djamil Padang.

- c. Menjadi dasar untuk merekomendasikan perbaikan sistem pemantauan dan pelaporan ADR pada pasien rawat inap bagian/SMF Anak di RSUP DR. M. Djamil Padang khususnya.
2. Bagi Praktisi Kesehatan dan Rumah Sakit
    - a. Adanya instrumen yang bisa digunakan untuk mewaspadai, menghindari dan memperkecil terjadinya *Adverse Drug Reactions* pada pasien anak.
    - b. Memudahkan praktisi kesehatan yang terlibat dalam pelayanan baik dokter, apoteker maupun perawat dalam mewaspadai terjadinya *Adverse Drug Reactions* pada pasien anak.
    - c. Meningkatkan keberhasilan terapi
  3. Bagi pasien
    - a. Meminimalisir terjadinya *Adverse Drug Reactions* pada pasien anak
    - b. Mendapatkan terapi yang aman, efektif dan efisien.
    - c. Secara tidak langsung akan meningkatkan keberhasilan terapi, memperkecil lama perawatan dan biaya perawatan pasien
    - d. Meningkatkan kualitas hidup pasien.
  4. Bagi IPTEK
    - a. Adanya instrumen yang bisa digunakan untuk mewaspadai, menghindari dan memperkecil terjadinya *Adverse Drug Reactions* pada pasien anak.
    - b. Menjadi pendorong dalam peningkatan pengkajian *Adverse Drug Reaction* di Indonesia, khususnya pada pasien anak.
    - c. Diharapkan bisa digunakan sebagai metoda pembandingan dalam menilai *Adverse Drug Reaction* pada pasien anak.
- 