

ANALISIS KUANTITATIF DAN KUALITATIF EFEK SAMPING OBAT DI RS JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH HARAPAN KITA PERIODE JANUARI – JUNI 2021

Submitted : 12 Oktober 2021

Edited : 6 Desember 2021

Accepted : 13 Desember 2021

Dinda Kusuma Hardini, Silvia Wahyu Widiarti, Saur Lumongga

Instalasi Farmasi RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, DKI Jakarta, Indonesia

Email : saur.lumongga@pnhk.go.id

ABSTRACT

Adverse drug reactions are undesirable effects that can be harmful or detrimental after medication administration when dosage and way of administration are in accordance with the purpose of treatment. Identification of the most common type of adverse drug reaction in Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita (RSJPDHK) was executed through Adverse Drug Reactions Monitoring from January to June 2021. The aim of this study is to obtain real data on adverse drug reactions for the purpose of educating medical colleagues in order to reduce similar adverse drug reactions. The designs of this study were qualitative descriptive research (using Naranjo Algorithm) and quantitative. The number of incoming reports were 102. The reports came from inpatient and outpatient wards. The most common form of adverse drug reactions occurred during this period were gastrointestinal bleeding (31.37%) and prolonged INR (International Normalized Ratio) without sign of bleeding (25.49%). Utilisation of blood-thinning medications that cause bleeding, specifically were warfarin, aspirin, and clopidogrel. The results of the qualitative analysis for the highest incidence of adverse drug reactions in the study period were gastrointestinal bleeding with a Naranjo score of 5-8 and the number was 69.77%. The incidence of adverse drug reactions caused by anticoagulants and antiplatelets are quite high even though these two types of medications are the most widely used in RSJPDHK. Socialization of the results of these reports on a regular basis to medical colleagues is necessary in order to reduce the incidence of adverse drug reactions in RSJPDHK.

Keywords : *adverse drug reactions, RSJPDHK, Naranjo algorithm, gastrointestinal bleeding, prolonged INR.*

PENDAHULUAN

Efek Samping Obat (ESO) adalah suatu respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan dan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis⁽¹⁾. Pemantauan dan pelaporan ESO oleh tenaga kesehatan di Indonesia masih bersifat sukarela (*voluntary reporting*) dengan menggunakan formulir pelaporan ESO berwarna kuning, yang dikenal sebagai form kuning⁽²⁾. BPOM

menjabarkan bahwa terdapat kendala yang masih dihadapi dalam pelaporan ESO, antara lain pelaporan yang masih kurang, tidak dilaporkannya kejadian tidak diinginkan yang sudah diduga, serta kurangnya kesadaran profesional kesehatan dalam melakukan pelaporan⁽³⁾. ESO atau reaksi obat yang tidak diinginkan dapat menyebabkan kerugian bagi pasien, menyebabkan masalah medis, menyebabkan perawatan di rumah sakit, hingga kematian⁽³⁾.

Studi mengenai ESO pada pasien dengan penyakit kardiovaskular di Indonesia

masih terbatas. Penelitian yang dilakukan oleh Ohta di Jepang menunjukkan efek samping sebenarnya banyak terjadi pada pasien kardiovaskular⁽⁴⁾. Penelitian lain yang dilakukan oleh Shanmugam di India menunjukkan salah satu faktor penyebab terjadinya ESO pada pasien kardiovaskular adalah banyaknya jumlah obat yang didapatkan oleh pasien (polifarmasi)⁽⁵⁾.

Banyak bukti menunjukkan bahwa sebenarnya ESO dapat dicegah, dengan pengetahuan yang bertambah, yang diperoleh dari kegiatan pemantauan aspek keamanan obat pasca pemasaran (atau yang sekarang lebih dikenal dengan istilah Farmakovigilans)⁽²⁾. Tenaga kesehatan khususnya apoteker memiliki peranan penting dalam memantau kemungkinan munculnya reaksi obat yang tidak diinginkan. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Shanmugam yang menyatakan bahwa adanya pemantauan dan pelaporan ESO dapat mengurangi angka kejadian ESO di kemudian hari⁽⁵⁾.

Apoteker di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita (RSJPDHK) turut berkontribusi dalam mengawal keamanan penggunaan obat dengan secara aktif melakukan pemantauan dan pelaporan ESO yang beredar di lingkungan rumah sakit. Dengan tersedianya data hasil analisis kuantitatif dan kualitatif ESO yang memadai, diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manifestasi ESO yang paling banyak terjadi serta jenis obat yang menyebabkannya. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan kewaspadaan penggunaan obat-obatan tersebut sehingga pada akhirnya dapat mengurangi kejadian ESO di lingkup RSJPDHK.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif kualitatif dan kuantitatif. Data dikumpulkan secara prospektif selama periode Januari – Juni 2021 di ruang rawat

inap dan rawat jalan menggunakan lembar kuning Monitoring Efek Samping Obat (MESO). Selanjutnya, seluruh informasi yang terdapat di lembar kuning MESO dimasukkan ke dalam *google form* untuk memudahkan pengumpulan dan penarikan data.

Penelitian kualitatif dilakukan menggunakan Algoritma Naranjo. Salah satu metode yang digunakan untuk mendapatkan skor Naranjo adalah melalui wawancara baik kepada pasien maupun keluarga pasien. Dari total 102 kejadian ESO yang dilaporkan, wawancara untuk mendapatkan skor Naranjo dilakukan kepada 84 pasien dan sisanya kepada keluarga pasien. Sementara penelitian kuantitatif dilakukan melalui perhitungan jumlah data yang masuk ke dalam *google form*. Aspek yang ditinjau dalam penelitian ini adalah bentuk manifestasi ESO yang paling sering terjadi dan obat yang paling banyak menyebabkan ESO.

Kejadian ESO ditelaah lewat studi literatur yang mengacu pada *Drug Information Handbook* (DIH) 27th tahun 2018, *British National Formulary* (BNF) 78 tahun 2019, dan situs aplikasi *Micromedex*. Data diolah menggunakan metode statistik deskriptif dengan *software Microsoft Excel* untuk menentukan persentase gambaran karakteristik ESO dan obat yang menyebabkan ESO. Hasil analisis data disajikan dalam bentuk uraian, tabel, dan grafik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengumpulan data angka manifestasi ESO di ruang rawat inap dan rawat jalan RSJPDHK yang terjadi selama periode studi (Januari - Juni 2021) berjumlah 102 laporan. Berikut adalah uraian data manifestasi ESO di RSJPDHK.

Bentuk manifestasi ESO yang paling banyak terjadi selama periode studi adalah perdarahan gastrointestinal dengan persentase mencapai 31,37% diikuti

prolonged INR tanpa tanda perdarahan dengan persentase sebesar 25,49%.

Pengencer darah (antikoagulan dan antiplatelet) adalah golongan obat yang paling banyak menimbulkan manifestasi ESO di RSJPDHK (khususnya warfarin, asetosal dan klopidogrel yang menempati

tiga urutan teratas). Data ini berkaitan dengan manifestasi ESO terbanyak di RSJPDHK, yaitu perdarahan gastrointestinal dan *prolonged* INR tanpa tanda perdarahan. Berdasarkan studi literatur, ESO utama dari penggunaan warfarin, asetosal, dan klopidogrel adalah perdarahan.

Tabel 1. Manifestasi ESO di RSJPDHK

Bentuk Manifestasi ESO	Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Total	%
Perdarahan gastrointestinal	0	3	2	8	15	4	32	31,37%
<i>Prolonged INR</i> tanpa tanda perdarahan	2	2	1	10	5	6	26	25,49%
<i>Prolonged INR</i> dengan perdarahan	3	2	3	3	4	3	18	17,65%
Intoksikasi digitalis	1	0	0	2	4	2	9	8,82%
Hipoglikemia	0	0	0	1	2	1	4	3,92%
<i>Drug-induced liver injury</i>	0	0	1	0	1	0	2	1,96%
Trombositopenia	0	0	1	0	0	1	2	1,96%
Sesak nafas	0	0	1	0	0	0	1	0,98%
Mimisan	0	1	0	0	0	0	1	0,98%
Kulit punggung kemerahan dan gatal	0	1	0	0	0	0	1	0,98%
Sesak dan lemas	1	0	0	0	0	0	1	0,98%
Halusinasi	1	0	0	0	0	0	1	0,98%
Anuria	1	0	0	0	0	0	1	0,98%
Hematuria	0	0	0	0	1	0	1	0,98%
Hiperglikemia	0	0	0	0	1	0	1	0,98%
Hipokalemia	0	0	0	0	1	0	1	0,98%
TOTAL	9	9	9	24	34	17	102	100,00%

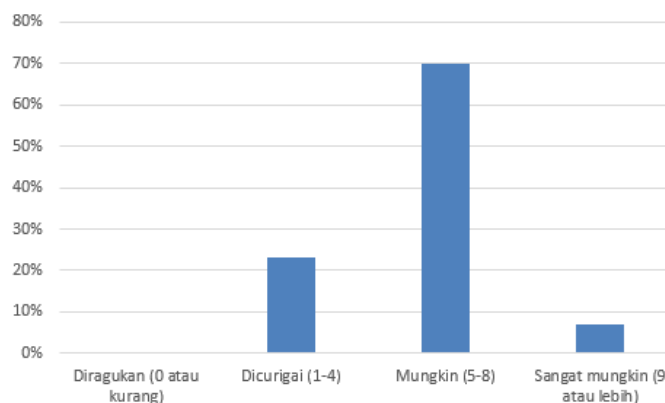
Tabel 2. Jenis Obat yang Diduga Menyebabkan ESO

Nama Obat	Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Total
Warfarin	3	4	4	13	8	9	41
Asetosal	2	3	3	8	14	4	34
Klopidogrel	2	3	2	7	12	3	29
Enoksaparin	0	2	2	3	5	1	13
Digoksin	2	0	0	2	4	2	10
Heparin	1	0	1	0	0	1	3
Tikagrelor	0	1	0	0	0	1	2
Glimepirid	0	0	0	1	1	0	2
<i>Human Insulin</i>	0	0	0	0	1	1	2
Levofloksasin	0	0	1	0	0	0	1
Rifampisin	0	0	1	0	0	0	1
Isoniazida (INH)	0	0	1	0	0	0	1

Ceftriakson	0	1	0	0	0	0	1
Ibuprofen	1	0	0	0	0	0	1
Bisoprolol	1	0	0	0	0	0	1
Lidokain Injeksi (IV)	1	0	0	0	0	0	1
Glikuidone	0	0	0	1	0	0	1
Amiodaron	0	0	0	0	1	0	1
Natrium Bikarbonat	0	0	0	0	1	0	1
Kolsisin	0	0	0	0	1	0	1
Dekstrosa	0	0	0	0	1	0	1

Tabel 3. Jumlah Kejadian Perdarahan Gastrointestinal Berdasarkan Skor Naranjo

Skor Naranjo	Jumlah Kejadian Perdarahan Gastrointestinal	Total	Persentase
≤ 0	0	0	0
1	0	10	23.26%
2	0		
3	3		
4	7		
5	13	30	69.77%
6	3		
7	12		
8	2		
≥ 9	3	3	6.98%
TOTAL	43	43	100%



Gambar 1. Persentase Jumlah Kejadian Perdarahan Gastrointestinal Berdasarkan Skor Naranjo

Hubungan penggunaan obat pengencer darah dengan terjadinya ESO terbanyak, yaitu perdarahan gastrointestinal diperoleh melalui analisis Algoritma Naranjo. Sebanyak 30 kejadian (69.77%) mungkin

disebabkan karena obat pengencer darah (rentang skor Naranjo 5-8).

Mekanisme terjadinya perdarahan gastrointestinal akibat terapi pengencer darah disebabkan oleh supresi sintesis

prostaglandin di mukosa gastrointestinal oleh asetosal. Penurunan kadar prostaglandin pada mukosa gastrointestinal dapat menyebabkan erosi atau ulser di dinding gastrointestinal⁽⁶⁾. Berbeda dengan asetosal, mekanisme bagaimana klopidogrel dapat menyebabkan erosi atau ulser di dinding gastrointestinal belum diketahui secara pasti. Klopidogrel tidak bekerja di jalur siklooksigenase melainkan dengan cara menghambat adenosin difosfat (ADP) terikat ke reseptor purinergik P2Y12 di permukaan trombosit. Hal ini menyebabkan agregasi trombosit terhambat⁽⁷⁾ sehingga penggunaan klopidogrel bersamaan dengan asetosal dapat meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal⁽⁶⁾. Selain itu, warfarin bekerja secara kompetitif menghambat *vitamin K epoxide reductase complex 1* (VKORC1) yang merupakan enzim penting untuk mengaktifkan vitamin K di dalam tubuh. Melalui mekanisme ini, warfarin dapat menurunkan jumlah vitamin K dan sintesis faktor-faktor pembekuan darah yang bergantung pada vitamin K⁽⁸⁾. Risiko perdarahan akan meningkat pada pasien dengan terapi warfarin yang sudah memiliki riwayat gangguan gastrointestinal sebelumnya⁽⁹⁾.

Meskipun obat-obat pengencer darah banyak menyebabkan ESO perdarahan, tetapi penggunaan obat pengencer darah pada penyakit kardiovaskular direkomendasikan oleh berbagai pedoman^(10,11). Kombinasi dua antiplatelet (*Dual Antiplatelet Therapy/DAPT*) direkomendasikan untuk diagnosis sindroma koroner akut (SKA)^(4,5), sedangkan penggunaan warfarin direkomendasikan pada pasien dengan atrial fibrilasi, tromboemboli vena (VTE), dan katup jantung prostetik^(12,13).

Sebagai upaya peningkatan kewaspadaan terjadinya ESO perdarahan karena penggunaan obat-obat pengencer darah, sosialisasi hasil monitoring ESO kepada sejawat medis perlu dilakukan agar

dapat mengurangi kejadian ESO di lingkup RSJPDHK. Selain itu, apoteker juga melakukan edukasi kepada pasien mengenai aturan minum warfarin, asetosal, dan klopidogrel. Edukasi terapi warfarin khususnya untuk interaksi obat dengan makanan, risiko ESO, dan pentingnya pengecekan INR perlu ditekankan sedangkan untuk edukasi terapi asetosal dan klopidogrel adalah waktu minum obat (sesudah makan) dan risiko ESO.

Warfarin termasuk dalam daftar obat dengan kewaspadaan tinggi⁽¹⁴⁾. Sebagai bentuk upaya peningkatan keamanan obat yang perlu diwaspadai, Instalasi Farmasi RSJPDHK juga menggunakan stiker *High Alert Medication* (HAM) yang ditempelkan pada tiap satuan terkecil tablet warfarin.

SIMPULAN

Kejadian ESO yang disebabkan oleh obat pengencer darah (antikoagulan dan antiplatelet) cukup tinggi, padahal kedua jenis obat tersebut adalah jenis yang paling banyak digunakan di RSJPDHK. Sosialisasi hasil analisis laporan MESO secara berkala kepada sejawat medis diperlukan agar dapat mengurangi kejadian ESO di lingkup RSJPDHK.

UCAPAN TERIMAKASIH

Artikel ini telah dipaparkan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia tahun 2021.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization, 2004, *World Alliance for Patient Safety*, World Health Organization, Switzerland
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2012, *Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) bagi Tenaga Kesehatan*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta

3. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2020, Modul Farmakovigilans Dasar, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta
4. Ohta, Y., Miki, I., Kimura, T., Abe, M., Sakuma, M., Koike, K., Morimoto, T., 2019, Epidemiology of Adverse Events and Medical Errors in the Care of Cardiology Patients, *Journal of Patient Safety*, Volume 15(3), 251–256
5. Shanmugam, H., Panneerselvam, N., Lawrence, A., 2019, Adverse Drug Reactions of Cardiovascular Drugs in Intensive Cardiac Care Unit in a Tertiary Care Hospital: A Prospective Study, *Biomedical and Pharmacology Journal*, Volume 12(3), 1079-1083
6. Vallurupalli, N., Goldhaber, S., 2006, Gastrointestinal Complications of Dual Antiplatelet Therapy, *Circulation*, Volume 113, Issue 12, 1549
7. Grove, E., Würtz, M., Schwarz, P., Jørgensen, N., Vestergaard, P., 2013, Gastrointestinal Events with Clopidogrel: A Nationwide Population-Based Cohort Study, *Journal of General Internal Medicine*, Volume 28(2), 216–222
8. Patel, S., Singh, R., Preuss, C., Patel, N. 2021, Warfarin, *StatPearls*
9. Pourafkari, L., Ghaffari, S., Zamani, N., Masnadi-Shirazi, K., Khaki, N., Tajlil, A., Afshar, A., Nader, N., 2017, Upper gastrointestinal bleeding in the setting of excessive warfarin anticoagulation: Risk factors, and clinical outcome, *Cor et Vasa*, Volume 59, Issue 2, 128-133
10. European Society of Cardiology, 2017, Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 119–177
11. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2018, Pedoman Tatalaksana Sindrom Koroner Akut, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Jakarta
12. European Society of Cardiology, 2020, Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, Pages 373–498
13. European Society of Cardiology, 2014, Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European Heart Journal*, 35, 3033–3080
14. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). (2014). *ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings*. Diakses dari: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>