

**IDENTIFIKASI KEJADIAN *ADVERSE DRUG REACTION*
PADA PASIEN RAWAT INAP
DI RUMAH SAKIT MITRA PARAMEDIKA
NGEMPLAK SLEMAN YOGYAKARTA
PERIODE FEBRUARI – MEI 2011**

SKRIPSI

Skripsi diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh :

MEIRINA ENDAH HARDIANA

07613027

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JULI 2011**

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI KEJADIAN *ADVERSE DRUG REACTION*
PADA PASIEN RAWAT INAP
DI RUMAH SAKIT MITRA PARAMEDIKA
NGEMPLAK SLEMAN YOGYAKARTA
PERIODE FEBRUARI-MEI 2011**

Yang diajukan oleh :



MEIRINA ENDAH HARDIANA

07613027

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Saepudin, M.Si., Apt.

Nirma Atin Shintia, S.Si., Apt.

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI KEJADIAN *ADVERSE DRUG REACTION* PADA
PASIEN RAWAT INAP
DI RUMAH SAKIT MITRA PARAMEDIKA
NGEMPLAK SLEMAN YOGYAKARTA
PERIODE FEBRUARI – MEI 2011**

Yang diajukan oleh :

MEIRINA ENDAH HARDIANA

07613027

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Ketu Penguji : Saepudin, M.Si., Apt. (.....)

Anggota Penguji : 1. Nirma Atin Shintia, S.Si., Apt. (.....)

2. Dr. Tri Murti Andayani, Sp. FRS., Apt. (.....)

3. Okti Ratna Mafruhah, M.Sc., Apt. (.....)

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



H. Yandi Syukri, M.Si., Apt

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Juli 2011

Penulis,



Meirina Endah Hardiana

**“ Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang
kamu dustakan ? “
(Qs Ar- Rahmah : 13)**

Karya sederhana ini saya persembahkan kepada :

*Allah SWT, terima kasih atas segala nikmat hidup yang telah
diberikan dan segala yang terbaik yang telah Engkau hadirkan
untuk hamba, cinta dan kasih sayang Engkau selalu menguatkan
hamba*

*Suri tauladan dan penerang umat manusia
nabi agung Muhammad SAW*

*Bapak dan ibuk tersayang dan tercinta, terima kasih atas kasih
sayang, nasehat, semangat dan bimbingannya selama ini. Semoga
Ninna dapat membuat bapak dan ibuk bangga dengan apa yang
Ninna peroleh dalam hidup ini*

*Adik – adikku Arin dan Gita jadilah yang lebih baik dari mbakmu
ini*

*Teruntuk cinta dan sahabat dalam hatiku, terima kasih atas
semangat dan perhatiannya selama ini, semoga Allah SWT selalu
meridhoi langkah kita*

*Sahabatku yang terindah Putri, Vera, Icha, Dian, Uus, Nelly,
Wulan, terima kasih dan perasaan yang tulus aku sampaikan
kepada kalian atas persahabatan ini. Semoga persahabatan ini selalu
terjaga. Amin.*

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat, hidayah dan karunia yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Identifikasi Kejadian Adverse Drug Reaction Pada Pasien Rawat Inap Di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta Periode Februari – Mei 2011 ” Shalawat dan salam selalu terhadap penerang, nabi a gung Muhammad SAW dan keluarga serta para sahabatnya. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini, dari awal hingga akhir telah banyak pihak yang memberikan bantuan dan masukan. Untuk itu, penulis menghaturkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua, Radji Budiarso dan Eni Indrasti atas segala doa, nasihat, perhatian dan kasih sayang yang telah diberikan.
2. Bapak Saepudin, M.Si Apt dan Ibu Nirma Atin Sinthia S.Si Apt selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar senantiasa memberikan bimbingan, semangat dan arahan demi kesempurnaan penelitian ini.
3. Ibu Dr. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Apt dan Ibu Okti Ratna Mafruhah, M.Sc., Apt selaku dosen penguji skripsi yang telah banyak memberikan masukan dan saran dalam penyusunan hasil akhir skripsi.
4. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
5. Bapak M. Hatta Prabowo, M.Si., Apt., selaku ketua Program Studi Farmasi Universitas Islam Indonesia.
6. Rumah sakit Mitra Paramedika Ngemplak yang telah memberi izin untuk melakukan penelitian di rumah sakit tersebut

7. Dosen Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
8. Teman - teman Themperatur 07 terimakasih telah menggoreskan warna warni disetiap sudut kampus dan teman teman KKN unit 49 terimakasih atas kebersamaannya di setiap sudut desa Cangkringan.
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah membantu terselesainya penyusunan

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan hidayah -Nya kepada semua pihak yang telah membantu terselesainya penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak luput dari kekurangan dan kesalahan. Saran dan kritik dari berbagai pihak sangat berguna bagi penulis untuk berkarya lebih baik lagi. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan perkembangan pendidikan kesehatan. Dengan segala kerendahan hati, akhirnya hanya kepada Allah SWT penulis bersandar, memohon petunjuk, bimbingan dan ampunan yang utama.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Yogyakarta, Juli 2011

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING	ii
LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR PERSAMAAN.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
 BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
 BAB II STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Adverse Drug Reaction	4
a. Definisi	4
b. Klasifikasi	4
c. Epidemiologi	8
c. Faktor yang mempengaruhi ADR.....	9
2. Identifikasi ADR.....	11
3. Assesment Kausalitas ADR.....	14
4. Bukti Empiris.....	16

BAB III METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	18
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	18
C. Populasi dan Sampel	18
1. Kriteria Inklusi	19
2. Kriteria Eksklusi	19
D. Batasan Operasional.....	19
E. Pengumpulan Data	20
F. Analisis Hasil.....	23
G. Alur Penelitian	24

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Demografi Pasien.....	26
B. Karakteristik Klinis Pasien.....	28
C. Tingkat Pengetahuan Pasien.....	34
1. Hubungan pendidikan dengan tingkat pengetahuan pasien.....	34
2. Hubungan usia dengan tingkat pengetahuan pasien.....	36
D. Kejadian Adverse Drug Reaction (ADR).....	36
1. Adverse Drug Reaction (ADR) sebagai penyebab rawat inap.....	38
2. Adverse Drug Reaction (ADR) sebagai selama rawat inap.....	41
E. Keterbatasan Penelitian.....	44

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN.....	45
B. SARAN.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN.....	50

DAFTAR GAMBAR

	Hal.
Gambar 1. Alur penelitian	24



DAFTAR TABEL

		Hal
Tabel I.	Contoh reaksi tipe B.....	5
Tabel II.	Pasien yang beresiko mengalami ADR.....	11
Tabel III	Algoritma Naranjo.....	16
Tabel IV	Pengukuran Tingkat Pengetahuan Pasien.....	22
Tabel V.	Distribusi karakteristik demografi pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman.....	26
Tabel VI.	Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasar keluhan utama pasien.....	28
Tabel VII.	Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasar diagnosa awal dan diagnosa akhir.....	29
Tabel VIII.	Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasar riwayat penyakit sebelum rawat inap.....	30
Tabel IX.	Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasar lama rawat inap....	31
Tabel X.	Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasarkan kondisi saat pasien pulang.....	32
Tabel XI.	Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasarkan riwayat alergi....	33
Tabel XII.	Distribusi tingkat pengetahuan pasien terhadap obat yang digunakan sebelum pasien menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Ngemplak..	34
Tabel XIII.	Distribusi tingkat pengetahuan pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra berdasar pendidikan terakhir.....	35
Tabel XIV.	Distribusi tingkat pengetahuan pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra berdasar usia.....	37

Tabel XV.	Distribusi kejadian ADR sebagai penyebab dan selama pasien rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman.....	37
Tabel XVI.	Distribusi kejadian ADR sebagai penyebab rawat inap pasien di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman.....	38
Tabel XVII.	Distribusi kejadian ADR selama pasien dirawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman.....	42



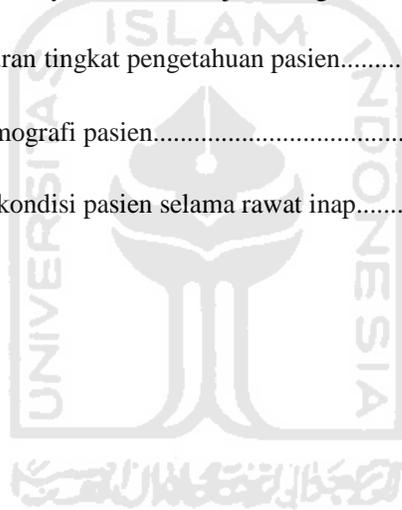
DAFTAR PERSAMAAN

	Hal.
Persamaan 1. Perhitungan persentase kejadian ADR sebagai penyebab dan selama rawat inap.....	23



DAFTAR LAMPIRAN

		Hal
Lampiran 1.	Surat ijin penelitian dari Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman.....	51
Lampiran 2.	Surat telah selesai melakukan penelitian dari Rumah Sakit Mitra Paramedika.....	52
Lampiran 3.	Informed consent.....	53
Lampiran 4.	Hasil analisis algoritma Naranjo.....	54
Lampiran 5.	Daftar pertanyaan untuk menjawab algoritma Naranjo.....	59
Lampiran 6.	Pengukuran tingkat pengetahuan pasien.....	60
Lampiran 7.	Data demografi pasien.....	61
Lampiran 8.	Catatan kondisi pasien selama rawat inap.....	62



IDENTIFIKASI KEJADIAN *ADVERSE DRUG REACTION*
PADA PASIEN RAWAT INAP
DI RUMAH SAKIT MITRA PARAMEDIKA
NGEMPLAK SLEMAN YOGYAKARTA
PERIODE FEBRUARI – MEI 2011

INTISARI

World Health Organization (WHO) baru- baru ini mengarahkan upaya besar untuk membantu negara-negara berkembang untuk memulai sistem pelaporan *Adverse Drug Reaction* (ADR)⁽²⁾. Indonesia merupakan salah satu negara berkembang. Balai POM pun menyadari bahwa pelaporan ADR di Indonesia masih perlu ditingkatkan, dan bahwa upaya untuk hal tersebut harus terus menerus dilakukan⁽⁴⁸⁾. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman karena di rumah sakit tersebut belum pernah dilakukan penelitian terkait kejadian ADR. Penelitian ini menggunakan rancangan *cross sectional* dan pengambilan data secara prospektif pada pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika. Gambaran pengetahuan pasien yang menjalani rawat inap di Rumah sakit Mitra dari 46 pasien yang telah menggunakan obat sebelum rawat inap ada 27 pasien masuk dalam kategori tingkat pengetahuan baik dan 19 pasien masuk dalam kategori kurang baik. Data yang sudah ada dianalisis menggunakan algoritma Naranjo dan untuk melihat hubungan antara pendidikan dengan pengetahuan pasien terhadap obat yang digunakan sebelum rawat inap menggunakan analisis *Chi -Square*. Hasil dari penelitian ini, ada hubungan antara pendidikan dengan tingkat pengetahuan pasien ($p = 0,046$) dan terdapat 2,85% dari 105 pasien yang mengalami ADR se sebagai penyebab rawat inap serta terdapat 1,90 % dari 105 pasien yang mengalami ADR selama menjalani rawat inap.

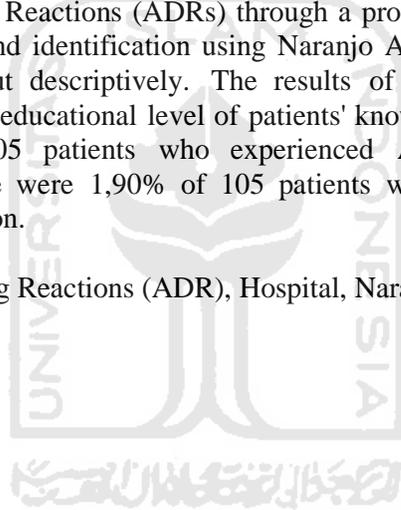
Kata kunci : *Adverse Drug Reaction* (ADR), Rumah Sakit, Algoritma Naranjo

**IDENTIFICATION OF ADVERSE DRUG REACTIONS
IN HOSPITALIZED PATIENTS
AT MITRA PARAMEDIKA HOSPITAL
IN NGEMPLAK SLEMAN PERIOD FEBRUARI – MAY 2011**

ABSTRACT

The aim of the study was to assess the incidence of Adverse Drug Reactions (ADRs) in hospitalized patients. The Study was conducted in 105 patients hospitalized by prospectively. All admissions of patients aged 18 in RSU Mitra Paramedika Ngemplak Sleman from February – May 2011. Data collection was conducted base on the medical record then Adverse Drug Reaction (ADRs) were identified by pharmacist-patients discussion. To ascertain the current burden of Adverse Drug Reactions (ADRs) through a prospective analysis of all admissions to hospital and identification using Naranjo Algoritm. Evaluation of the data was carried out descriptively. The results of this study, there is a relationship between the educational level of patients' knowledge ($p = 0,046$) and contained 2,85% of 105 patients who experienced ADRs as a cause of hospitalization and there were 1,90% of 105 patients who experienced ADRs during their hospitalization.

Keywords: Adverse Drug Reactions (ADR), Hospital, Naranjo Algoritm



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pharmacovigilance adalah istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan proses monitoring dan evaluasi ADR. Selama dekade terakhir, telah semakin diakui bahwa ruang lingkup *pharmacovigilance* perlu diperluas⁽¹⁾. WHO pun baru-baru ini mengarahkan upaya besar untuk membantu negara-negara berkembang untuk memulai sistem pelaporan ADR. Apoteker berperan penting dalam mengevaluasi, memonitoring dan mendokumentasikan ADR⁽²⁾.

Adverse Drug Reaction (ADR) adalah masalah besar dan merupakan salah satu penyebab kematian utama dan kesakitan di tempat perawatan kesehatan di seluruh dunia⁽³⁾. ADR adalah sebuah konsekuensi tak terduga dari penggunaan obat dan risiko terjadinya tidak dapat ditentukan. Hal ini juga diketahui bahwa semua obat dapat berpotensi untuk menghasilkan baik efek yang diinginkan maupun efek yang tidak diinginkan⁽⁴⁾. Beberapa penelitian dilakukan selama sepuluh tahun terakhir dengan tujuan mengidentifikasi ADR pada pengobatan yang spesifik yang menunjukkan angka yang signifikan yang dapat menyebabkan kejadian rawat inap di rumah sakit⁽⁵⁾. ADR merupakan suatu masalah klinis penting. Insiden ADR yang serius dan fatal di rumah sakit AS ditemukan sangat tinggi⁽⁶⁾.

Berdasar laporan ADR yang diterima oleh CSN Mersey, terdapat peningkatan pelaporan ADR tahun 1999 hingga 2000 sebesar 78,4%⁽⁷⁾. Insidensi ADR sulit untuk ditentukan, tetapi diperkirakan sampai dengan 5% dari kasus akut pasien yang datang ke rumah sakit berasal dari ADR yang diberikan oleh praktek dokter umum. Di rumah sakit, sampai dengan 20% pasien mengalami *Adverse Drug Reaction* (ADR), dan meskipun reaksi yang jarang mengancam nyawa, reaksi ini menyebabkan 0,5 – 1% dari kematian rawat inap di rumah sakit. Penelitian terbaru di AS memperkirakan bahwa ADR menyebabkan lebih dari

100.000 kematian setiap tahun dan menjadi penyebab kematian paling sering keempat⁽⁸⁾. Di Spanyol, 1,69% pasien dirawat inap di rumah sakit karena ADR. Tingkatnya lebih tinggi pada pasien lanjut usia⁽⁹⁾. Dari 200 obat yang paling sering diresepkan (Di Amerika Serikat pada tahun 1992) menunjukkan penggunaan obat secara oral paling sering menimbulkan ADR, diantaranya mulut kering (80,5%), dysgeusia (47,5%), dan stomatitis (33,9%)⁽¹⁰⁾. Beberapa faktor yang mempengaruhi kerentanan untuk ADR adalah penggunaan obat yang banyak, tingkat keparahan penyakit, usia, dan jenis obat yang diresepkan⁽¹¹⁾.

Penelitian ini mengkaji lebih dalam kejadian ADR pada pasien rawat inap di rumah sakit untuk menghindari kejadian ADR. Rumah sakit adalah salah satu unit pelayanan kesehatan. Rumah sakit sangat berperan dalam pengobatan dan penyelesaian masalah kesehatan pasien. Rumah Sakit Mitra Paramedika merupakan rumah sakit di daerah Ngemplak Sleman. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Mitra Paramedika karena di rumah sakit tersebut belum pernah dilakukan penelitian terkait kejadian ADR. Kejadian ADR sebagai penyebab rawat inap dan selama pasien dirawat inap di rumah sakit cukup memprihatinkan, maka perlu dilakukan identifikasi, evaluasi dan monitoring kejadian ADR di rumah sakit sedini mungkin.

B. Perumusan Masalah

Diharapkan penelitian ini dapat menjawab permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimana gambaran tingkat pengetahuan pasien tentang obat yang digunakan sebelum menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta?
2. Apakah ada kejadian ADR sebagai penyebab kejadian ADR pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Yogyakarta?
3. Apakah ada kejadian ADR selama pasien menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Yogyakarta?

B. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang diatas, maka penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk:

1. Mengetahui gambaran tingkat pengetahuan pasien tentang obat yang digunakan sebelum menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta.
2. Mengetahui kejadian ADR sebagai penyebab rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Kalasan Ngemplak Sleman Yogyakarta.
3. Untuk mengetahui adanya kejadian ADR selama pasien menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta.

C. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya potensi *Adverse Drug Reaction* (ADR) yang dapat menyebabkan kejadian rawat inap pasien dirumah sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman, Yogyakarta. Dari penelitian ini, dapat diambil beberapa manfaat antara lain

1. Manfaat bagi rumah sakit

Sebagai referensi tentang ADR sehingga *outcome* dari penelitian ini dapat membantu mencegah dan menangani ADR.

2. Manfaat bagi peneliti

Mendapat gambaran klinis terkait kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) yang menyebabkan kejadian rawat inap dan selama pasien dirawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta.

3. Manfaat bagi pasien

Mendapat informasi mengenai adanya *Adverse Drug Reaction* (ADR) sehingga permasalahan dalam pengobatan dapat diatasi.

BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. *Adverse Drug Reaction (ADR)*

a. Definisi

World Health Organization (WHO) mendefinisikan *Adverse Drug Reaction (ADR)* sebagai respon obat yang berbahaya dan tidak diharapkan yang terjadi pada dosis lazim manusia untuk tujuan profilaksis, diagnosis ataupun terapi suatu penyakit atau perbaikan fungsi fisiologis. Definisi ini tidak termasuk di dalamnya kegagalan terapi, keracunan yang disengaja ataupun yang tak disengaja (contohnya overdosis) dan kecanduan obat. Selain itu, tidak termasuk juga di dalamnya kesalahan dalam jalur pemberian ataupun ketidakpatuhan pasien dengan penggunaan yang kurang ataupun lebih dari aturan yang dianjurkan⁽¹²⁾.

b. Klasifikasi

1) Menurut Rawlins dan Thompson, *Adverse Drug Reaction (ADR)* di klasifikasikan menjadi 4 tipe :

a) Reaksi Tipe A

Merupakan reaksi yang dapat diprediksi, umum terjadi dan berkaitan dengan aksi farmakologi obat⁽¹³⁾. Reaksi tipe A merupakan aksi farmakologis yang normal tetapi meningkat. Reaksi ini kemudian dapat dibagi lagi menjadi reaksi yang dihasilkan dari aksi farmakologis primer atau sekunder. Bradikardia karena pemakaian penghambatan adrenoseptor beta (*beta blocker*) adalah contoh reaksi karena aksi farmakologis primer, sedangkan timbulnya mulut kering karena pemakaian antidepresi trisiklik merupakan contoh aksi farmakologis sekunder yang disebabkan aktivitas antimuskarinik⁽¹⁴⁾.

Reaksi tipe A umumnya dapat diramalkan dari farmakologi obat yang telah diketahui. Reaksi ini umumnya tergantung pada dosis. Frekuensi terjadinya cukup sering, namun jarang sekali menimbulkan efek yang serius. Melalui pengurangan dosis biasanya sudah dapat menghilangkan ADR⁽¹⁴⁾.

b) Reaksi Tipe B

Tidak dapat diprediksikan, jarang terjadi, tidak terkait dengan aksi farmakologi obat, bersifat idiosinkratik⁽¹³⁾.

Tabel 1. Contoh Reaksi Tipe B ⁽¹⁵⁾

Reaksi yang terjadi	Contoh reaksi
<i>Intolerance</i>	tinnitus karena penggunaan aspirin
Reaksi hipersensitifitas	Reaksi imunologi (contoh : Anaphylaxis karena penggunaan antibiotic penicillin)
Pseudoallergic	Reaksi non imunologi (contoh: reaksi radio kontras)
Reaksi idiosinkratik	Anemia karena penggunaan antioksidan

Reaksi hipersensitivitas terjadi pada ADR tipe B. Reaksi tersebut dapat dibagi menjadi 4 tipe :

(1) Tipe I (terkait dengan Ig-E)

Merupakan reaksi imunologik yang tergantung dari antibodi IgE. Reaksi ini dapat berupa reaksi segera, yang timbul beberapa menit setelah terpapar obat, dan reaksi tertunda yang timbul setelah beberapa jam atau hari setelah terpapar obat. Antibodi IgE yang diproduksi oleh sel mast, akan terikat pada permukaan sel mast atau basofil. Jika terjadi paparan ulang dari antigen (obat) yang sama, antigen akan berikatan dengan IgE yang selanjutnya akan menyebabkan terlepasnya beberapa mediator seperti histamin, serotonin, lekotrin dan sebagainya. Mediator – mediator inilah yang akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vasculer , sehingga timbul berbagai manifestasi klinis seperti syok anafilaltis, pruritus, urtikaria, bronkospasme, dan edem laring. Reaksi tipe ini paling banyak disebabkan oleh golongan penisilin⁽¹⁶⁾

(2) Tipe II

Alergi obat akibat reaksi hipersensitivitas tipe II ini dapat menyebabkan kerusakan organ – organ seperti ginjal, jantung, paru, hati, saraf perifer dan elemen – elemen darah. Reaksi ini dapat terjadi melalui 3

kemungkinan yaitu melalui mekanisme obat bereaksi dengan dengan sel/jaringan, obat membentuk kompleks imun dengan antibodi dalam sirkulasi, dan obat menempel pada jaringan (misalnya eritrosit) ⁽¹⁶⁾.

(3) Tipe III

Pada reaksi ini diperlukan adanya antigen yang berada dalam sirkulasi dalam jangka lama, sehingga jika terbentuk antibodi, maka akan terbentuk kompleks imun yang bersirkulasi. Penyakit yang disebabkan oleh reaksi ini misalnya: penyakit serum, lupus eritematosus sistemik karena obat dan vaskulitis. Antibodi yang berperan dalam reaksi tipe III ini adalah IgG dan IgM⁽¹⁶⁾.

(4) Tipe IV

Pada reaksi ini, obat (hapten) setelah berikatan dengan protein jaringan tidak merangsang antibodi, melainkan memacu sel-T yang telah tersensitisasi untuk mengeluarkan mediator limfokin dan akan menyebabkan timbulnya reaksi peradangan. Selain dermatitis kontak alergi, reaksi tipe IV ini juga berperan pada reaksi alergi obat pada paru karena nitrofurantoin ⁽¹⁶⁾.

Keanehan yang terjadi pada reaksi tipe B ini tidak berhubungan dengan farmakologi obat pada umumnya, misalnya metildopa atau trombositopenia dengan penghambatan ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor*). Reaksi ini terjadi tanpa terkait dengan dosis, namun berkaitan dengan system metabolisme obat dan system imun tubuh penderita. Reaksi ini lebih jarang terjadi dibandingkan reaksi tipe A, namun sering kali bisa untuk diramalkan dan hanya terjadi pada individu yang rentan terhadap reaksi tersebut. Kebanyakan informasi yang didapatkan dari kegiatan "*pharmacovigilance*". Contoh yang umum terjadi adalah syok anafilaksis setelah pemakaian antibiotika. Contoh lainnya adalah hipertemia ganas setelah pemberian anestesi, anemia aplastik karena pemakaian kloramfenikol. Reaksi tipe B ini hanya bisa diatasi dengan jalan menghentikan pemberian obat kepada pasien ⁽¹⁴⁾.

c) Tipe C

Reaksi-reaksi ini berhubungan dengan terapi obat jangka panjang misalnya Benzodiazepine ketergantungan dan nefropati analgesik. Kedua obat tersebut telah banyak diketahui dan dapat kejadian ADR dapat diantisipasi⁽¹³⁾.

d) Reaksi Tipe D

Reaksi ini mengacu pada efek karsinogenik dan teratogenik. Reaksi-reaksi ini tertunda dalam onset dan sangat jarang terjadi⁽¹³⁾.

2) Klasifikasi ADR berdasarkan waktu dikelompokkan menjadi 2 bagian, antara lain:

a) Tidak tergantung waktu

Akibat perubahan dosis atau konsentrasi (*pharmaceutical effect*), contohnya toksisitas digitalis yang menyebabkan infusienasi renal. Implikasi dengan memberikan pengarahan kepada pasien, monitoring secara hati-hati pada obat yang diberikan atau ketika respon farmakologis diubah tanpa perubahan konsentrasi (misalnya, toksisitas digoksin berkaitan dengan penurunan kalium)⁽¹⁷⁾.

b) Tergantung Waktu

Dalam klasifikasi ADR Tergantung Waktu (*Time Dependent*), ada enam sub tipe reaksi antara lain:

(1) *Rapid reactions* (reaksi cepat)

Akibat pemberian yang terlalu cepat, contohnya *Red Man Syndrome* akibat penggunaan Vancomycin.

(2) *First dose reactions* (reaksi dosis pertama)

Terjadi setelah dosis pertama diberikan. Contohnya termasuk hipotensi setelah dosis pertama dari *angiotensin converting enzyme inhibitor* dan tipe I reaksi hipersensitivitas. Pada reaksi hipersensitivitas tipe I reaksi terjadi setelah dosis pertama kali pemberian.

(3) *Early reactions* (reaksi awal)

Terjadi pada awal pengobatan kemudian mereda seiring pengobatan dilanjutkan. Contohnya ADR yang melibatkan toleransi (misal nitrat yang menginduksi sakit kepala).

(4) *Intermediate reactions*

Terjadi peningkatan resiko di awal yang kemudian berkurang. Contohnya adalah reaksi hipersensitivitas tipe II (Trombositopenia karena kina), tipe III (interstisial nefritis dengan penisilin), dan tipe IV (hipersensitif terhadap antihistamin).

(5) *Late reactions*

Jarang terjadi atau tidak sama sekali di awal pengobatan, tetapi terjadi peningkatan resiko seiringnya waktu.

(6) *Delayed reactions* (reaksi tertunda)

Diamati beberapa saat setelah pemberian obat ⁽¹⁷⁾.

3) Klasifikasi *Adverse Drug Reaction* (ADR) berdasar kemungkinan terhindar dari ADR, antara lain:

a) Pasti terhindar

ADR karena pengobatan obat yang tidak konsisten dapat diatasi dengan pengetahuan tenaga medis yang bagus ⁽¹⁸⁾.

b) Mungkin terhindar

ADR dapat dihindari dengan upaya pengetahuan tenaga medis yang baik ⁽¹⁸⁾.

c) Tidak terhindar

ADR tidak bisa dihindari oleh beberapa alasan – alasan tertentu ⁽¹⁸⁾.

c. Epidemiologi

Adverse Drug Reaction (ADR) yang disebabkan oleh mekanisme kekebalan tubuh dan nonimmune adalah penyebab utama morbiditas dan kematian di seluruh dunia. Keduanya adalah penyakit iatrogenik yang paling umum. Di Amerika Serikat, lebih dari 100.000 kematian yang disebabkan setiap tahun untuk ADR yang serius. Tiga sampai enam persen dari seluruh penerimaan

rumah sakit karena ADR dan enam hingga lima belas persen dari pasien rawat inap (2,2 juta orang di Amerika Serikat pada tahun 1994) mengalami ADR yang serius. Epidemiologi data mendukung adanya faktor-faktor tertentu yang meningkatkan risiko ADR, seperti jenis kelamin perempuan, atau pasien dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), atau herpes. Faktor yang terkait dengan peningkatan risiko reaksi hipersensitivitas termasuk obat asma, lupus eritematosus sistemik atau dapat juga karena menggunakan beta blockers. Walaupun pasien atopik tidak memiliki tingkat yang lebih tinggi sensitivitas terhadap obat, mereka berada pada risiko yang meningkat untuk mengalami reaksi alergi yang serius ⁽⁸⁾. Dalam study cross sectional secara prospektif, dari 62 departemen medis terdapat 33 rumah sakit menerima pasien karena ADR sebesar 3,2%⁽¹⁹⁾.

d. Faktor – faktor yang mempengaruhi ADR

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

1) Polifarmasi

Kejadian ADR tampaknya muncul secara eksponensial jika jumlah obat yang digunakan juga bertambah banyak. Peresepan (*prescribing*) semacam ini sering terjadi pada penderita lanjut usia atau pada penderita yang mengalami beberapa penyakit sekaligus. Kedua kelompok penderita ini sangat berisiko untuk mengalami ADR tertentu⁽¹³⁾.

2) Jenis Kelamin

ADR lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Namun belum ada penjelasan tentang mengapa hal ini bisa terjadi. Contoh dalam praktik dalam dilihat bahwa wanita lebih cenderung mengalami ADR akibat digoksin, kaptopril, dan heparin. Di samping itu wanita lebih mudah mengalami kelainan sel darah (*blood dyscrasias*) bila menggunakan fenilbutazon dan kloramfenikol⁽¹³⁾.

3) Kondisi penyakit yang diderita

Adanya penyakit lain yang menyertai dapat mempengaruhi respon obat dan munculnya ADR secara bermakna melalui perubahan proses farmakokinetik atau

kepekaan jaringan. Penderita yang mengalami gangguan fungsi ginjal dan hati akan mengalami resiko ADR yang lebih tinggi dari obat-obat yang dieliminasi melalui rute ini. Keadaan hamil dan melahirkan sering kali juga mempengaruhi respon obat. Penyakit lain juga mempengaruhi penderita terhadap terjadinya ADR, misalnya penderita yang positif mengidap HIV atau AIDS yang menggunakan kotrimoksazol. Penderita yang berada dalam keadaan sakit kritis juga akan berbeda dalam menangani obat yang ada dalam tubuh⁽¹³⁾.

4) Usia

Pasien lanjut usia akan lebih sering mengalami ADR dibandingkan pasien yang lebih muda. Hal ini dimungkinkan antara lain karena pasien lanjut usia lebih sering mendapatkan terapi obat. Namun, hal ini bukanlah satu-satunya penyebab. Faktor lain yang mempengaruhi terjadinya ADR pada lanjut usia adalah perubahan farmakokinetika: absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat, yang faktor-faktor tersebut sangat tergantung pada kondisi organ-organ tubuh penderita. Neonatus, khususnya yang prematur, juga beresiko lebih tinggi untuk mengalami ADR. Pada tahap neonatus ini enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme dan distribusi obat masih belum berkembang sempurna. Oleh karena itu obat-obat dengan indeks terapi sempit perlu digunakan dengan lebih berhati-hati. Obat-obat lain yang berbahaya bagi neonatus termasuk morfin, kloramfenikol, golongan barbiturat, dan sulfonamid⁽¹³⁾.

5) Ras dan polimorfisme genetik

Banyak ADR yang semula diduga sebagai ADR tipe B ternyata disebabkan faktor genetik. Perbedaan ras dan genetik mungkin dapat mempengaruhi proses pengobatan di dalam tubuh. Sebagai contoh, perbedaan secara genetik tampak dalam laju metabolisme pada banyak obat sehingga meskipun obat diberikan dengan dosis yang sama dalam mg/kg akan menghasilkan variasi kadar yang sangat besar dalam plasma pada pasien yang berbeda. Beberapa jenis ras juga akan mempunyai resiko untuk mengalami ADR yang lebih besar dibandingkan dengan ras yang lain. Misalnya orang Amerika (yang berasal dari Afrika) dan orang Mediteranean mempunyai resiko terjadinya hemolisis yang lebih tinggi bila menggunakan obat-obat golongan sulfo (misalnya dapson), 4-kuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, asam nalidiksik), antimalaria (primakuin, kuinin) dan

aspirin. Hal ini disebabkan lebih banyak orang dari golongan ras tersebut mengalami defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) ^{(14) (20)}.

Tabel II. Pasien yang beresiko mengalami ADR ⁽¹⁵⁾.

Reaksi Non Imun	Reaksi imun
Perempuan	Perempuan
Keparahan penyakit	Dewasa
Infusensi Renal	Pasien dengan Infeksi HIV
Infeksi Herpes	Asma
Alkoholisme	Penggunaan Beta Bloker
<i>Systemic lupus erythematosus</i>	Genetic spesifik polimorfisme <i>Systemic lupus erythematosus</i>

2. Identifikasi ADR

Hal yang perlu diperhatikan dalam mengidentifikasi ADR ini adalah bahwa sering kali sulit untuk membuktikan suatu obat mempunyai hubungan penyebab dengan gejala yang dialami pasien. Sering kali ADR tampak seperti penyakit yang lain yang lain dan banyak gejala yang terkait dengan ADR muncul pada pasien yang sehat. Namun adanya dugaan bahwa suatu obat menyebabkan ADR telah cukup untuk melakukan suatu tindakan ⁽¹⁴⁾.

Beberapa pasien mungkin dapat membedakan sendiri suatu ADR dari gejala - gejala lain yang mereka alami. Namun didalam mengidentifikasi apakah suatu gejala itu termasuk ADR atau bukan merupakan ketrampilan seorang farmasis. Kumpulan beberapa informasi yang relevan berkaitan dengan gejala tersebut penting untuk mengambil kesimpulan yang tepat ⁽¹⁴⁾.

a. Dalam mengidentifikasi ADR dapat dilakukan dengan berbagai cara:

- 1) Laporan subyektif berupa keluhan pasien
- 2) Laporan obyektif merupakan pengamatan langsung, uji laboratorium serta prosedur diagnostik
- 3) *Medication order screening*

Tiga metode pendeteksian ADR, meliputi : screening laporan laboratorium dan skrining apoteker terhadap pesanan obat-obatan. Skrining pelaporan

laporan laboratorium dan skrining apoteker terhadap pesanan obat-obatan adalah dua metode pendeteksian yang menunjukkan kombinasi yang tepat antara sensitivitas dan spesifisitasnya dalam mengidentifikasi ADR namun membutuhkan sampel yang besar ⁽²¹⁾.

4) Pelaporan spontan

Sistem pelaporan spontan adalah sistem pelaporan formal yang dirancang untuk mencatat, mengolah, dan menganalisis terjadinya ADR. Sistem ini pada umumnya dipakai untuk mengidentifikasi kasus yang baru muncul ⁽¹⁵⁾. Sistem untuk pelaporan spontan ADR kepada otoritas kesehatan adalah penting karena merupakan alat untuk mendeteksi signal keamanan dari obat berlisensi. Namun, banyak yang sangat meremehkan kejadian kemungkinan ADR bahkan kejadian ADR serius. WHO mendesak semua profesional kesehatan seluruh dunia untuk meningkatkan upaya dalam pelaporan ADR ⁽²²⁾.

5) Komputerisasi skrining

Teknik pemanfaatan teknologi komputer telah berhasil mendeteksi dan mencegah ADR. Para penulis menyimpulkan bahwa pemantauan komputer merupakan metode yang efektif untuk meningkatkan deteksi ADR. Peran apoteker juga terbukti berhasil mengidentifikasi dan mengurangi ADR serta biaya perawatan kesehatan keseluruhan⁽²³⁾. Komputer telah digunakan secara rutin dalam pemantauan dan evaluasi ADR. Apoteker dianjurkan untuk memperoleh semua data garis dasar (*baseline*) pasien, diperlukan untuk menetapkan dosis suatu obat yang tepat ⁽¹⁴⁾.

6) *Chart review* dan audit bersamaan

Mengoordinasikan berbagai kegiatan dengan komite audit. Hal ini akan memungkinkan berbagai zat individu dipelajari secara intensif untuk periode waktu yang singkat ⁽¹⁴⁾.

b. Kriteria untuk mengidentifikasi ADR

Apabila ada gejala ADR yang diduga ADR, rincian tentang pengobatan pasien perlu diketahui termasuk obat bebas dan obat bebas terbatas (*over-the-counter*) serta obat tradisional, jadi tidak hanya obat yang diresepkan oleh dokter saja. Ketika menanggapi gejala yang disampaikan oleh pasien terdapat beberapa

hal yang dapat ditanyakan untuk mengidentifikasi apakah terdapat reaksi yang berkaitan dengan kemungkinan adanya ADR. Hal tersebut adalah waktu, dosis, sifat permasalahan, pengalaman, penghentian atau keterulangan⁽²⁰⁾.

1) Waktu

Relatif mudah untuk mengenali suatu ADR yang terjadi segera setelah pemakaian obat. Namun, bila telah berlangsung beberapa minggu, hubungan antara suatu obat dan ADR menjadi lebih sulit ditentukan, banyak reaksi terjadi diawal masa pengobatan, misal anafilaksis, reaksi yang terjadi karena kecatatan enzim genetik, bahkan pemberian pada dosis pertama. Kemungkinan lain, suatu reaksi penting dapat berkembang dengan tanpa diduga dan berbahaya dalam periode pengobatan (misal katarak yang disebabkan karena kortikosteroid, fibrosis retroperitoneal karena metisergit). Reaksi lainnya (misal peritonitis sklerosis karena pemakaian proktolon) hanya muncul dalam waktu yang lama setelah pemakaian obat dihentikan. Beberapa reaksi (misal kanker, retinopati klorokuin dan fibrosis retroperitoneal) dapat muncul beberapa bulan atau tahun setelah terpapar obat⁽²⁰⁾.

Pada beberapa kasus, dimungkinkan bahwa timbulnya ADR terjadi setelah pemakaian obat tersebut dihentikan, seperti gejala putus obat benzodiazepine. Gejala putus obat ini dapat terjadi setiap saat sampai dengan tiga minggu setelah penghentian benzodiazepin bermasa kerja lama, namun bisa juga terjadi beberapa jam bila penggunaan benzodiazepine bermasa kerja singkat. Gejala putus obat ditandai dengan gejala insomnia, ansietas, kehilangan nafsu makan, dan penurunan berat badan, tremor, berkeringat, telinga mendengung, dan gangguan persepsi. Beberapa gejala dapat berlangsung sampai beberapa minggu atau bulan setelah penghentian benzodiazepine⁽²⁰⁾.

2) Dosis

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

3) Pengalaman

Tidak semua ADR tercatat dalam pustaka dan sangat dimungkinkan akan muncul suatu reaksi yang baru atau belum pernah dilaporkan ⁽²⁰⁾.

4) Penghentian atau Keterulangan

Apabila gejala ADR berhenti setelah pemakaian obat dihentikan dan terjadi kembali pada pemakaian obat berikutnya, maka dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan penyebab timbulnya ADR tersebut. Namun, tidak semua ADR akan berhenti seketika setelah pemakaian obat dihentikan dan beberapa reaksi mungkin bersifat *irreversible* ⁽²⁰⁾.

3 . Assesment Kausalitas ADR

Penilaian kausalitas adalah metode yang menunjukkan hubungan antara obat dan reaksi yang mungkin terjadi. Saat ini terdapat berbagai kausalitas skala penilaian, sebagai atribut untuk menunjukkan peristiwa klinis terhadap obat pada pasien secara individu atau dalam bentuk laporan khusus, masing – masing dengan kelebihan dan keterbatasan. Macam-macam penilaian skala kausalitas :

- a) Skala Karch dan Lasagna
- b) Skala Naranjo's
- c) WHO skala probabilitas
- d) Spanyol imputasi skala kuantitatif
- e) Kramer skala
- f) Jones skala
- g) European sistem ABO
- h) Bayesian system

Skala Naranjo dan penilaian skala WHO adalah skala yang paling umum digunakan

a. Algoritma Naranjo

Algoritma Naranjo dapat digunakan untuk menilai perubahan status klinis yang berujung pada ADR dan bukan dari faktor – faktor lain seperti perkembangan penyakit. Jawaban masing-masing dari sepuluh item penilaian dan masukkan nilai dari jawaban di kolom berlabel skor. Jumlah nilai dari sepuluh

item untuk menentukan skor total, dan menerapkan aturan-aturan interpretasi yang muncul ⁽²⁴⁾.

Kebanyakan dari alat belum diuji untuk validitasnya. Selanjutnya, banyak peralatan yang sangat rumit penggunaannya dan sulit untuk mengerti. Algoritma Naranjo merupakan salah satu sarana untuk menetapkan kemungkinan sebuah obat menyebabkan suatu peristiwa yang tidak diinginkan. Merupakan kuesioner sederhana menggunakan penilaian numerik untuk sampai pada skor total keseluruhan. Dari hasil skor yang di dapat menghasilkan kesimpulan pastinya suatu obat menyebabkan ADR, sangat mungkin, mungkin, atau ragu. Keuntungan dari Algoritma Naranjo selain mudah digunakan yaitu dapat digunakan secara luas. Namun, penggunaannya sebagai alat untuk kasus ADR yang serius belum dilakukan ⁽²⁴⁾.

Algoritma Naranjo, Naranjo Skala, atau Naranjo Nomogram adalah kuesioner yang dirancang oleh Naranjo *et al.* untuk menentukan kemungkinan apakah ADR (reaksi obat merugikan) sebenarnya disebabkan oleh obat atau dari faktor-faktor lain. Probabilitas diberikan melalui skor disebut pasti, kemungkinan, mungkin atau ragu. Nilai yang diperoleh dari algoritma ini kadang-kadang digunakan dalam *review* untuk memverifikasi keabsahan kesimpulan penulis tentang reaksi obat merugikan. Hal ini juga disebut atau Skor Skala Naranjo ⁽²⁵⁾.

Tabel III. Algoritma Naranjo ⁽²⁴⁾

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak tahu
1.	Apakah ada laporan sebelumnya terkait efek samping seperti ini ?	(+1)	(0)	(0)
2.	Apakah ADR muncul setelah obat diberikan ?	(+2)	(-1)	(0)
3.	Apakah ADR menurun ketika obat diberikan dengan pemberian antagonis spesifik ?	(+1)	(0)	(0)
4.	Apakah ADR muncul kembali setelah obat diberikan?	(+2)	(-1)	(0)
5.	Apakah ada penyebab lain selain obat yang menyebabkan efek samping itu terjadi?	(-1)	(+2)	(0)
6.	Apakah reaksi muncul kembali setelah diberikan placebo ?	(-1)	(+1)	(0)
7.	Apakah obat yang dideteksi di darah atau di cairan lain konsentrasinya termasuk toksik ?	(+1)	(0)	(0)
8.	Apakah ADR akan lebih parah lagi ketika dosis dinaikkan atau efek samping obat akan menurun ketika dosis diturunkan ?	(+1)	(0)	(0)
9.	Apakah pasien memiliki ADR yang mirip atau sama dengan obat yang diberikan sebelumnya?	(+1)	(0)	(0)
10.	Apakah ADR dikonfirmasi oleh bukti obyektif ?	(+1)	(0)	(0)

Interpretasi Skor total :

- a. Total skor 9 atau lebih: Berarti bahwa ADR adalah sangat mungkin
- b. Skor dari 5 – 8 : Berarti bahwa ADR adalah kemungkinan
- c. Skor 1 – 4 : Berarti bahwa ADR adalah mungkin
- d. Skor dari 0 atau kurang: Berarti bahwa ADR adalah diragukan

4. Bukti empiris

Dari beberapa penelitian yang pernah dilakukan oleh sejumlah peneliti dari universitas-universitas ternama di negara maju menunjukkan angka yang cukup membuat mata kita terbelagak. Salah satu penelitian yang dipublikasikan tahun 2009 yang dilakukan oleh peneliti dari University of Toulouse, Perancis di tahun 2002 – 2003 menemukan bahwa 8,37 % penyebab orang dirawat inap rumah sakit adalah karena ADR ⁽²⁵⁾.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Alexandra Alexapoulou pada tahun 2007 mengenai kejadian ADR yang dapat menyebabkan kejadian rawat inap pada pasien, dilaporkan sebanyak 12,8% kejadian rawat inap pasien

disebabkan karena adanya ADR dengan berbagai manifestasi klinis yang beragam, namun manifestasi klinis yang sering muncul adalah hemoragi dengan angka 37,3% diikuti gangguan yang terjadi pada sistem renal dan metabolik. Dari penelitian ini dilaporkan obat yang paling besar menimbulkan kejadian ADR adalah obat-obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) diikuti dengan diuretik, aspirin, anti koagulan oral dan obat hipoglikemik oral ⁽²⁶⁾.

Penelitian ini diharapkan memberikan gambaran mengenai pengetahuan pasien tentang obat yang digunakan sebelum rawat inap, presentase pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit yang disebabkan oleh ADR serta pasien yang mengalami ADR saat rawat inap.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan analitik *cross sectional* (potong lintang) dan pengambilan data secara *prospective* pada pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta. Pengambilan data dilakukan dengan cara penelusuran data rekam medik pasien yang kemudian digunakan sebagai alat untuk menelusuri demografi pasien dan riwayat pengobatan pasien. Untuk mengukur kemungkinan adanya ADR yang terjadi dilakukan wawancara dan pengukurannya menggunakan algoritma Naranjo.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan selama bulan Februari 2011 sampai dengan Mei 2011 dan tempat dilakukan penelitian ini yaitu di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta.

C. Polulasi dan Sampel

Populasi target adalah pasien yang terdaftar dan menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta. Populasi terjangkau adalah pasien yang menjalani rawat inap selama bulan Februari 2011 hingga Mei 2011 di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta.

Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* yang telah memenuhi kriteria inklusi. Dalam penelitian ini, sampel yang diambil 105 pasien karena rata – rata pasien rawat inap setiap bulan 80 – 120 pasien, sehingga diharapkan dari 105 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi dapat menjadi sampel *representative*.

1. Kriteria inklusi
 - a. Jenis kelamin pria dan wanita usia \geq 18 tahun
 - b. Pasien bersedia menjadi responden
2. Kriteria Eksklusi
 - a. Pasien dengan data rekam medik tidak lengkap

D. Batasan Operasional

Batasan operasional dibuat untuk menyamakan persepsi dalam penelitian, yaitu sebagai berikut:

1. Pasien rawat inap adalah pasien yang mendapatkan pengobatan dan menginap di Rumah Sakit Mitra Paramedika serta masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.
2. Karakteristik demografi pasien yang ditelusuri dalam penelitian ini meliputi umur, jenis kelamin, riwayat pendidikan terakhir dan pekerjaan.
3. Karakteristik klinis pasien yang ditelusuri dalam penelitian ini meliputi keluhan utama, diagnosa awal, diagnosa akhir, riwayat penyakit sebelum rawat inap, lama rawat inap, kondisi saat pasien pulang dari rawat inap dan alergi obat.
4. Kejadian ADR yang dimaksud yaitu kejadian ADR yang menjadi penyebab pasien dirawat dan selama pasien dirawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman selama periode Februari – Mei 2011
5. Pasien yang dikatakan mengalami ADR adalah pasien yang mengalami efek yang tidak diharapkan dari penggunaan obat. Efek tersebut meliputi :
 - a. Efek yang terjadi terkait efek farmakologi obat
 - b. Efek yang tidak bisa diprediksikan/ tidak terkait efek farmakologi

Keputusan untuk menetapkan bahwa pasien mengalami ADR ditunjukkan dengan interpretasi jawaban berdasarkan pengukuran algoritma Naranjo dan didukung dengan hasil wawancara , laboratorium serta literatur yang ada.

6. Jenis obat yang dapat menjadi penyebab ADR adalah obat yang didapatkan dari hasil analisis dengan algoritma Naranjo.
7. Manifestasi klinik adalah data subyektif berupa keluhan pasien yang didapat dari hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik.
8. Riwayat pengobatan pasien adalah riwayat pengobatan yang telah dijalani oleh pasien sesuai dengan informasi hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarganya, yaitu meliputi nama obat (termasuk obat non resep), dosis, bentuk sediaan, frekuensi penggunaan, indikasi, dan lama penggunaan obat, serta riwayat alergi.
9. Tingkat pengetahuan pasien terhadap riwayat pengobatan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu:
 - a. Baik jika pasien mengetahui dan dapat mendeskripsikan dengan benar tentang obat yang telah digunakan sebelum rawat inap.
 - b. Kurang baik jika pasien hanya mampu menyebutkan ciri – ciri fisik dari obat tersebut baik dari bentuk sediaan dan atau warnanya. Serta pasien yang tidak mengetahui sama sekali terhadap riwayat pengobatan yang telah dijalani.

E. Pengumpulan Data

Pengambilan dan pengumpulan data sampel dilakukan dengan metode *Purposive Sampling* . Sumber data berdasarkan dari hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit, selain itu juga dengan menelusuri catatan rekam medik pasien.

Berdasarkan masalah yang telah diuraikan serta tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini, maka jenis data yang diperlukan adalah :

1. Karakteristik demografi pasien

Data demografi pasien meliputi identitas pasien, antara lain nama, umur, jenis kelamin, riwayat pendidikan terakhir, pekerjaan, dan status perkawinan. Data tersebut ditelusuri dari hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta dari data rekam medik.

2. Karakteristik klinis pasien

Data karakteristik klinis pasien meliputi keluhan utama, diagnosa awal, diagnosa akhir, riwayat penyakit sebelum rawat inap, lama rawat inap, kondisi saat pasien keluar dari rawat inap dan alergi obat. Data tersebut diperoleh dari hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta hasil penelusuran rekam medik pasien.

3. Riwayat pengobatan

Data ini meliputi informasi mengenai terapi yang telah dijalani atau dilakukan pasien sebelum masuk untuk dirawat di rumah sakit, seperti riwayat penggunaan obat-obatan. Data tersebut didapat dari hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien.

4. Pengobatan yang sedang dijalani

Data ini diperoleh dengan menelusuri catatan rekam medik pasien, meliputi nama obat, waktu dan cara pemberian obat serta durasi penggunaan obat.

5. Catatan kondisi pasien

Diperoleh dari catatan rekam medik, meliputi, tanda-tanda vital pasien, hasil laboratorium serta perkembangan kondisi pasien selama dirawat inap. Untuk mengetahui perkembangan kondisi pasien secara subyektif dilakukan wawancara meliputi keluhan – keluhan yang dirasakan pasien sebelum dan pada saat dirawat di rumah sakit.

6. Tingkat pengetahuan pasien

Tingkat pengetahuan pasien terbagi menjadi 2 kategori, meliputi pasien dengan pengetahuan baik dan kurang baik. Data tingkat pengetahuan pasien diperoleh dengan cara wawancara dilakukan kepada pasien yang memiliki riwayat penyakit dan atau memiliki riwayat pengobatan sebelum dirawat inap serta jawaban pasien diukur dengan pengukuran berdasar skor total.

Pengukuran tingkat pengetahuan pasien disajikan pada Tabel IV

Tabel IV. Pengukuran Tingkat Pengetahuan Pasien

No	Pertanyaan	Skor Jawaban	
		Ya(1)	Tidak(0)
1.	Pasien dapat menyebutkan nama obat yang diminum sebelum rawat inap.	Ya(1)	Tidak(0)
2.	Pasien mengetahui indikasi obat.	Ya(1)	Tidak(0)
3.	Pasien dapat mengetahui aturan pemakaian obat.	Ya(1)	Tidak(0)
4.	Pasien mengetahui bentuk / ciri -ciri obat yang digunakan.	Ya(1)	Tidak(0)

Interpretasi skor total :

Total skor ≥ 3 : Pasien memiliki tingkat pengetahuan yang baik

Total skor < 3 : Pasien memiliki tingkat pengetahuan kurang baik

Pengukuran tingkat pengetahuan pasien pada Tabel IV dibuat oleh peneliti sebagai alat untuk mempermudah dalam mengukur tingkat pengetahuan pasien terhadap obat yang digunakan sebelum rawat inap dalam bentuk skoring. Pengukuran tersebut memiliki keterbatasan yaitu belum dilakukannya validasi.

7. Identifikasi Kejadian ADR

Data kejadian ADR diperoleh dari hasil cara wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien atas keluhan yang dicurigai muncul setelah pasien meminum obat serta didukung dengan data rekam medik yang selanjutnya dilakukan penilaian kausalitas menggunakan algoritma Naranjo serta pendekatan secara deskriptif berdasarkan kajian literatur.

F. Analisis Hasil

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan pendekatan secara deskriptif berdasarkan kajian literatur

1. Tingkat pengetahuan pasien

Faktor yang mempengaruhi tingkat pengetahuan pasien yaitu usia dan pendidikan terakhir. Untuk mengetahui hubungan antara tingkat pengetahuan pasien dengan kedua faktor tersebut dianalisis menggunakan analisis statistik dengan metode *Chi-Square* dengan taraf kepercayaan 95%.

2. Kejadian ADR sebelum dan selama rawat inap

a. Persentase kejadian ADR

Dari hasil pengolahan data dilakukan analisis mengenai jumlah dan persentase kejadian ADR sebagai penyebab dan selama rawat inap pasien. Presentase kasus terjadinya ADR dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

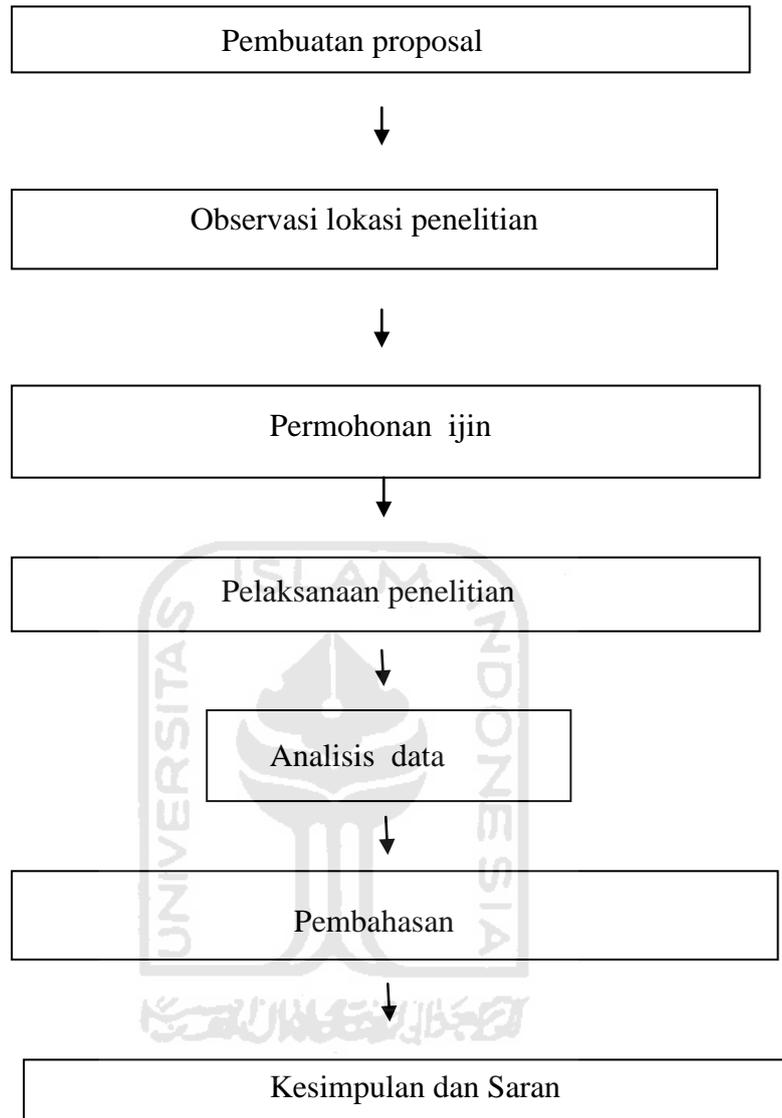
$$\frac{\Sigma \text{pasien yang mengalami ADR}}{\Sigma \text{pasien}} \times 100\%$$

Persamaan 1. Persentase Kejadian ADR sebagai penyebab dan selama rawat inap

b. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis didasarkan pada data subyektif pasien yaitu berupa keluhan yang dirasakan pasien yang terkait dengan obat yang dicurigai menyebabkan ADR. Data subyektif tersebut diperoleh berdasarkan hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien.

G. Alur Penelitian



Gambar 1. Alur penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan penelitian ini secara umum untuk mengetahui kejadian ADR pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman. Rumah Sakit Mitra Paramedika memiliki letak yang strategis untuk memberikan pelayanan bagi masyarakat yang membutuhkan penanganan medis dengan segera masyarakat Ngemplak dan sekitarnya. Jumlah pasien rawat inap rata-rata 80 – 120 pasien untuk setiap bulannya. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Mitra Paramedika karena kesempatan untuk dapat wawancara langsung dengan pasien lebih besar dibandingkan dengan rumah sakit lainnya, sehingga peneliti bisa memperoleh data secara langsung dari pasien yang bersangkutan terkait gambaran pengetahuan pasien terhadap obat yang digunakan sebelum rawat inap dan kejadian ADR. Kejadian ADR yang ditelusuri meliputi kejadian ADR penyebab rawat inap dan ADR selama pasien menjalani rawat inap. Penelitian ini bersifat *prospektif*, dengan pengumpulan data melalui wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien, data rekam medik pasien, penilaian kausalitas menggunakan Algoritma Naranjo serta pendekatan secara deskriptif berdasarkan kajian literatur. Wawancara dilakukan untuk menggali informasi terkait kondisi pasien sebelum rawat inap, keadaan klinis pasien, riwayat pengobatan, serta perkembangan kondisi pasien selama rawat inap. Rekam medik digunakan untuk menggali informasi terkait catatan kondisi pasien meliputi riwayat penyakit sekarang, tanda-tanda vital, diagnosa awal, diagnosa akhir, obat yang digunakan selama rawat inap, hasil laboratorium serta kondisi perkembangan pasien selama rawat inap.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan analitik *cross sectional*. Pengambilan data secara prospektif pada pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika selama bulan Februari – Mei 2011. Pasien yang terlibat dari penelitian ini adalah pasien yang telah bersedia menjadi responden. Dari 109 pasien yang diwawancarai hanya 105 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi. Jumlah 105 pasien ini diharapkan dapat menggambarkan tingkat kejadian ADR pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika.

A. Karakteristik demografi pasien

Data demografi pasien yang dikumpulkan dalam penelitian ini meliputi umur, jenis kelamin, riwayat pendidikan terakhir, pekerjaan. Data tersebut ditelusuri dari hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta dari data rekam medik. Gambaran distribusi karakteristik pasien dalam penelitian ini tersaji pada Tabel V

Tabel V . Distribusi karakteristik demografi pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak

No.	Karakteristik	Jumlah pasien	Persentase (%)
1	Usia		
	a. \leq 40 tahun	41	39,04
	b. $>$ 40 tahun	64	60,95
2	Jenis Kelamin		
	a. Laki-laki	57	54,28
	b. Perempuan	48	45,71
3	Riwayat pendidikan terakhir		
	a. \leq SMP	51	48,57
	b. $>$ SMP	54	51,42
4	Pekerjaan		
	a. Petani	30	28,57
	b. Buruh	10	9,5
	c. IRT	9	8,5
	d. Guru	7	6,6
	e. Karyawan Swasta	13	12,38
	f. lain- lain	36	34,28

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

1. Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya permasalahan kesehatan⁽¹⁴⁾. Berdasar karakteristik usia, pasien rawat inap dengan usia $>$ 40 lebih banyak daripada pasien dengan usia $<$ 40 tahun. Hal ini menunjukkan semakin bertambah usia maka tubuh pun semakin menurun fungsinya. Hal ini semakin meningkatkan resiko kejadian ADR. Pasien lanjut usia akan lebih sering mengalami ADR dibanding dengan pasien yang lebih muda. Hal ini dimungkinkan antara lain karena pasien lanjut usia lebih sering mendapatkan terapi obat⁽¹⁴⁾.

2. Jenis kelamin

Berdasar karakteristik jenis kelamin, pasien dengan jenis kelamin laki – laki (54,28 %) lebih banyak dari pada pasien jenis kelamin perempuan. Jumlah pasien dengan jenis kelamin wanita dan laki – laki yang jadi responden tidak berbeda signifikan. Namun, menurut literatur, jenis kelamin wanita lebih beresiko mengalami kejadian ADR dibandingkan dengan laki – laki. Contohnya dalam praktik dapat dilihat bahwa wanita cenderung mengalami ADR akibat digoksin, kaptopril dan heparin. Di samping itu wanita lebih mudah mengalami kelainan sel darah⁽¹⁴⁾.

3. Riwayat pendidikan terakhir

Berdasarkan status sosial demografi riwayat pendidikan terakhir terdapat 51,42% pasien dengan pendidikan terakhir > SMP dan pendidikan terakhir \leq SMP 48, 57 %. Tidak berbeda jauh hasil antara pasien dengan tingkat pendidikan \leq SMP dan >SMP. Hal ini menunjukkan bahwa masyarakat yang memanfaatkan layanan jasa rumah sakit tidak berbeda jauh antara pasien dengan pendidikan terakhir \leq SMP dengan pasien pendidikan terakhir >SMP. Walaupun terdapat selisih 2,85% lebih tinggi untuk persentase >SMP, hal ini tidak mengurangi sedikitpun peran tenaga medis untuk selalu memberi edukasi tentang obat kepada pasien. Pengetahuan tentang obat sangat berperan penting dalam mencegah kejadian ADR. Pendidikan terakhir mempengaruhi tingkat pengetahuan pasien akan obat, sehingga mempengaruhi juga *outcome* terapi.

4. Pekerjaan

Berdasar karakteristik pekerjaan yang didapat, 29 % pasien dengan mata pencaharian petani cukup banyak di rawat di rumah sakit. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh letak geografis antara rumah sakit dengan mata pencaharian sebagian warga Ngemplak adalah sebagai petani. Rumah Sakit Mitra Paramedika merupakan rumah sakit terdekat yang dapat dijangkau oleh warga daerah Ngemplak dan sekitarnya. Selain itu Rumah Sakit Paramedika menerima pasien dengan jamkesmas sehingga warga dengan ekonomi menengah kebawah dapat dirawat di rumah sakit tersebut.

B. Karakteristik Klinis

Karakteristik pasien dapat dilihat dari keluhan utama, diagnosa, ada tidaknya riwayat penyakit sebelum rawat inap, lama rawat inap dan keadaan pasien saat keluar dari rumah sakit. Hal tersebut dapat digunakan untuk identifikasi awal kejadian ADR di rumah sakit.

1. Keluhan Utama

Kondisi pasien saat masuk rawat inap menunjukkan beberapa keluhan. Keluhan utama di sini merupakan keluhan yang paling utama dirasakan oleh pasien, keluhan yang paling lama dirasakan seiring perawatan pasien selama dirawat inap. Keluhan utama diklasifikasikan berdasar sistem organ. Distribusi keluhan utama pasien dapat dilihat pada Tabel VI

Tabel VI. Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasar keluhan utama pasien

No	Keluhan	Jumlah	Prosentase (%)
1	Gastrointestinal	51	48,57
2	Sistem Saraf Pusat	30	28,57
3	Respirasi	8	7,61
4	Cardiovascular	6	5,71
5	Kulit	5	4,76
6	Lain-lain	5	4,76
	Total	105	100%

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

Hasil penelitian ini menunjukkan keluhan utama pasien paling tinggi yaitu gangguan gastrointestinal kemudian gangguan sistem saraf pusat. Dari gangguan gastrointestinal yang dirasakan pasien biasanya yaitu mual, muntah, perut sebah dan nyeri perut. Untuk gangguan sistem saraf pusat, keluhan yang biasa dialami pasien biasanya demam. Presentase ini mungkin terkait dengan tingginya diagnosa demam tifoid . Menurut WHO, gambaran klinis demam tifoid yang berat disertai dengan ketidaknyamanan pada perut.

2. Diagnosa pasien rawat inap

Diagnosa penyakit selama rawat inap dalam penelitian ini terbagi atas diagnosa awal dan diagnosa akhir. Distribusi diagnosa awal selama rawat disajikan pada pada Tabel VII

Tabel VII. Diagnosa awal dan akhir

No	Diagnosa	Awal	Akhir
1	Ischialgia	1	1
2	GEA	6	6
3	App	4	4
4	Gastritis	6	6
5	PPOK	6	5
6	Abdominal Pain	3	1
7	GERD	2	0
8	Kolik Abdomen	2	2
9	Anoreksia	2	3
10	Tifoid Fever	24	21
11	Vertigo	2	2
12	Vomitus	6	4
13	Retensi Urine	1	1
14	Dispepsia	1	1
15	Tensi Headache	1	0
16	Ulkus Pedis	4	4
17	Urtikaria	1	1
18	Epilepsi	1	1
19	Mastitis	1	1
20	Coletiasis	1	1
21	Efusi Pleura	1	0
22	Decomp Cardi	1	0
23	Febris	5	6
24	Shock Cardiogenik	1	1
25	Hipertensi	3	3
26	Syok Anafilaksis	1	1
27	BPH	2	2
28	Cystitis	1	1
29	ISK	1	2
30	Ulkus mammae	1	1
31	Chest Pain	2	0
32	Colik Ureter	1	1
33	Hemoroid	2	2
34	Stroke	2	2
35	Struma	1	1
36	DHF	1	2
37	Myalgia	1	1
38	Anemia Gravis	1	1
39	Pre Oprasi Ca mammae	1	1
40	Chest discomfort	1	1
41	Bronkitis kronik	0	2
42	Colesistitis	0	1
43	UAP	0	2
44	ISPA	0	1
45	NSTEMI	0	1
46	Hidronefrosis	0	1
47	TB Paru	0	1
48	Postural Hipotensi	0	1
49	Oedem Cerebri	0	1
		105	105

(Sumber : Data Rekam Medik)

Berdasar Tabel VII gambaran penyakit berdasar diagnosa awal dan diagnosa akhir menunjukkan penyakit dengan proporsi tertinggi yaitu demam tifoid. Berdasar data yang didapat beberapa perbedaan pada diagnose awal dan akhir. Karakteristik klinis pasien menunjukkan baik diagnosa awal dan diagnosa akhir tertinggi yaitu demam tifoid. Menurut literatur di Indonesia Demam tifoid merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan kejadian antara 350-810 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya⁽²⁷⁾. Penelitian ini menggambarkan bahwa kejadian demam tifoid memang masih tinggi di Indonesia.

3. Riwayat penyakit sebelum rawat inap

Riwayat penyakit merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan resiko terjadinya ADR. Adanya penyakit lain yang menyertai dapat mempengaruhi respon obat dan munculnya ADR secara bermakna melalui perubahan proses farmakokinetik atau kepekaan jaringan. Data tentang riwayat penyakit sebelum rawat inap dapat membantu dalam mengidentifikasi apakah pasien masuk rawat inap dikarenakan suatu ADR atau karena kekambuhan penyakit yang sudah atau sedang dideritanya saat ini. Distribusi riwayat penyakit sebelum rawat inap disajikan dalam Tabel VIII

Tabel VIII. Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasar riwayat penyakit sebelum rawat inap

No.	Riwayat penyakit sebelum rawat inap	Jumlah	Prosentase (%)
1	Ada	33	31,43
2	Tidak ada	72	68,57
Jumlah		105	100 %

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

Dari 33 (31,43%) pasien yang mempunyai riwayat penyakit sebelum rawat inap , tiga persentase tertinggi meliputi hipertensi 24,24 %, Gastritis 18,18 % dan Diabetes Melitus 15,15%. Riwayat penyakit sebelum rawat inap yang dialami pasien memang merupakan penyakit yang prevalensinya cukup tinggi terjadi di dunia atau negara berkembang seperti Indonesia. Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling umum. Menurut JNC7 (*Seventh Report of the Joint*

Nasional Committee on Hypertension) terdapat lebih kurang 50 juta penderita hipertensi di Amerika dan 1 milyar diseluruh dunia ⁽²⁸⁾. Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Mihardja menunjukkan bahwa diabetes telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia dan memerlukan strategi nasional untuk mencegah dan mengobati penyakit ⁽²⁹⁾. Prevalensi diabetes untuk semua kelompok umur di seluruh dunia diperkirakan akan 2,8% pada tahun 2000 dan 4,4% pada tahun 2030 ⁽³⁰⁾. Untuk gastritis, merupakan masalah kesehatan yang banyak dijumpai di masyarakat. Di Indonesia prevalensi gastritis sebanyak 0,99% dan insiden gastritis sebesar 115/100.000 penduduk. Ketidakseimbangan faktor agresif dan defensif lambung dapat menyebabkan gastritis. Faktor ini dipengaruhi antara lain oleh pola makan, kebiasaan merokok, konsumsi NSAID dan kopi ⁽³¹⁾.

4. Lama rawat inap

ADR dapat terjadi karena beberapa hal, diantaranya lama rawat inap. Lama rawat inap pasien dapat menggambarkan seberapa lama keluhan utama pasien dirasakan sampai keluhan dapat dikatakan membaik. Kejadian ADR pun dapat menyebabkan semakin lama pasien dirawat inap. Berdasarkan literatur yang ada, kejadian ADR selama rawat inap di rumah sakit dapat menunjukan porposi yang lebih besar dibanding dengan kejadian ADR sebagai penyebab rawat inap pasien ⁽¹⁹⁾. Distribusi lama rawat inap disajikan di Tabel IX

Tabel IX. Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasarkan lama rawat inap

Lama Rawat Inap	Jumlah	Persentase (%)
≤ 4 hari	88	83,8
5 – 8 hari	15	14,28
8 <	2	1,9
Total	105	100%

(Sumber : Data Rekam Medik)

Lama rawat inap dapat menggambarkan derajat penyakit dan kualitas selama pengobatan. Dari hasil penelitian menggambarkan lama rawat inap ≤4 hari memiliki proporsi tertinggi. Lama rawat inap menunjukan derajat keparahan suatu penyakit dan menunjukan tingkat kualitas pengobatan. Berdasar

hasil penelitian ini, dapat dilihat derajat keparahan penyakit masih dalam taraf sedang, karna lama rawat inap sebagian besar ≤ 4 hari.

5. Kondisi saat pasien pulang rawat inap

Kondisi saat pasien pulang dapat menggambarkan hasil terapi selama pasien rawat inap. Hasil tersebut meliputi kondisi pasien keluar dengan keadaan ada perbaikan (BLPL) , pasien pulang dengan keinginan sendiri, pasien dirujuk dan pasien meninggal. Distribusi kondisi saat pasien pulang diuraikan pada Tabel X

Tabel X. Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasarkan kondisi saat pasien pulang

No.	Keadaan pasien saat pulang rawat inap	Jumlah	Persentase (%)
1	Boleh Pulang	84	80
2	Atas Permintaan Sendiri	13	12,38
3	Dirujuk	6	5,71
4	Meninggal	2	1,90
	Total	105	100%

(Sumber : Data Rekam Medik)

Dari hasil tersebut menunjukkan porposisi lebih besar pada pasien pulang dengan keadaan membaik (BLPL) 80% , hal ini menggambarkan pasien keluar dengan keadaan ada perbaikan terhadap masalah kesehatan yang dialami dan menggambarkan keberhasilan terapi yang diberikan . Pasien keluar atas kemauan sendiri (APS) 12,38 % hal ini terjadi atas beberapa kemungkinan diantaranya faktor ekonomi pasien. Pasien dirujuk 5,71 % menunjukkan keterbatasan rumah sakit dalam mengatasi permasalahan kesehatan yang dialami oleh pasien dan pasien keluar karena meninggal dunia 1,90 % hal ini terkait tingkat keparahan penyakit yang dialami pasien.

6. Riwayat alergi obat

Alergi obat atau hipersensitivitas terhadap obat merupakan salah satu bentuk dari ADR. Alergi obat didefinisikan sebagai reaksi yang diperantarai respon imunologis. 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⁽³²⁾. Distribusi adanya riwayat alergi obat terdapat pada Tabel XI

Tabel XI. Distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasarkan riwayat alergi obat

No	Riwayat alergi obat	Jumlah	Persentase (%)
1	Ada	1	0,95
2	Tidak ada	104	99.05
	Total	105	100%

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

Berdasar data di atas, hanya ada 0,95% pasien mengalami alergi obat. Pasien tersebut memiliki alergi terhadap antalgin. Gambaran klinis yang dialami pasien berupa rasa bengkak dan gatal. Gambaran klinis alergi obat sangat tergantung pada mekanisme imunopatologik yang ditimbulkan. Banyak kejadian alergi yang disebabkan karena penggunaan antibiotik. Untuk menghindari terjadinya ADR karena reaksi alergi obat, di Rumah Sakit Mitra Paramedika selalu dilakukan *skin test* sebelum pasien diinjeksi oleh antibiotik. Tes diagnosis untuk reaksi hipersensitivitas dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk mengklasifikasikan reaksi, menentukan terapi, mengidentifikasi obat yang menimbulkan reaksi tersebut dan untuk mengetahui insiden alergi terhadap obat tersebut. Untuk menghindari kejadian alergi obat, sebaiknya pasien yang memiliki riwayat alergi obat selalu diingatkan untuk memberi tahu riwayat alerginya jika akan memulai pengobatan baik pada dokter umum atau pun instansi kesehatan yang lain.

C. Tingkat Pengetahuan Pasien

Dalam penelitian ini, tingkat pengetahuan pasien ditelusuri dari hasil wawancara dengan pasien dan diberdasar dari skor total hasil pengukuran tingkat pengetahuan pasien. Tingkat pengetahuan menggambarkan seberapa besar pemahaman pasien akan obat yang digunakan sebelum rawat inap, hal ini dapat membantu peneliti dalam menggali informasi terkait identifikasi ADR sebagai penyebab rawat inap. Tingkat pengetahuan pasien dapat dibedakan menjadi 2 kategori, yaitu pasien yang dapat mendeskripsikan obat yang digunakan sebelum rawat inap dengan baik dan pasien yang kurang baik mendeskripsikan obat yang digunakan sebelumnya. Distribusi tingkat pengetahuan pasien terhadap obat yang diminum sebelum rawat inap tersaji pada Tabel XII

Tabel XII. Distribusi tingkat pengetahuan pasien terhadap obat yang digunakan sebelum pasien menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika

No	Pengetahuan pasien	Jumlah	Persentase (%)
1	Baik	27	58,69
2	Kurang baik	19	41,30
	Jumlah	46	100 %

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien)

Dari 105 pasien yang masuk dalam inklusi, 46 pasien telah menggunakan obat untuk mengatasi permasalahan kesehatannya. Dari 46 pasien tersebut, memiliki tingkat pengetahuan yang berbeda-beda. Berdasar Tabel X distribusi tingkat pengetahuan pasien, terdapat 58,69% pasien masuk dalam kategori tingkat pengetahuan baik dan 41,30% pasien masuk dalam kategori kurang baik. Tingkat pengetahuan pasien dipengaruhi oleh beberapa faktor. Secara umum faktor yang mempengaruhi tingkat pengetahuan pasien antara lain tingkat pendidikan dan usia⁽³³⁾.

1. Hubungan riwayat pendidikan terakhir dengan tingkat pengetahuan pasien terhadap obat yang digunakan sebelum rawat inap

Berdasar hasil wawancara terdapat pasien dengan tingkat pengetahuan yang berbeda-beda. Pendidikan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi tingkat pengetahuan pasien terhadap obat yang diminum sebelum

rawat inap. Jika riwayat pendidikan terakhir pasien tinggi diharapkan pengetahuan terhadap obat yang digunakan sebelum rawat inap pun baik. Tingkat pengetahuan dapat dipengaruhi oleh pendidikan terakhir. Distribusi riwayat pendidikan terakhir dan tingkat pengetahuan pasien dapat dilihat pada Tabel XI

Tabel XIII. Distribusi tingkat pengetahuan pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasarkan riwayat pendidikan terakhir

No	Pengetahuan pasien	Pendidikan Terakhir	Jumlah	Presentase (%)
1	Baik	≤ SMP	9	19,56
		>SMP	18	39,13
2	Kurang Baik	≤ SMP	12	26,08
		>SMP	7	15,21
Total			41	100%

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

Berdasar Tabel XIII, katagori baik 39,13% merupakan pasien dengan riwayat pendidikan terakhir lebih dari SMP. Sedangkan untuk kategori kurang baik, 26,08% merupakan pasien dengan riwayat pendidikan kurang dari SMP. Untuk mengetahui hubungan riwayat pendidikan terakhir dengan tingkat pengetahuan pasien dianalisis dengan menggunakan metode Chi – Square dengan taraf kepercayaan (CI) 95% yang didukung dengan *software* SPSS seri 16(*statical package for social sciences*). Analisis dengan menggunakan metode ini bertujuan untuk menguji apakah variabel karakteristik responden bersifat independen (tidak berhubungan) atau bersifat dependen (memiliki hubungan). Pendidikan dikatakan saling berhubungan erat dengan tingkat pengetahuan pasien jika nilai signifikansi $< 0,05$ ($p < 0,05$). Berdasar hasil analisis, terdapat nilai signifikansi 0,046. Dari hasil tersebut menggambarkan tingkat pendidikan berhubungan dengan pengetahuan pasien tentang obat yang digunakan sebelum rawat inap karena nilai signifikansi $< 0,05$. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kristina (2008), dimana faktor dominan yang paling berpengaruh terhadap perilaku pengobatan sendiri yang rasional pada masyarakat Kecamatan Depok dan Cangkringan

Kabupaten Sleman adalah tingkat pendidikan ⁽³³⁾. Dari hasil penelitian ini, terdapat 6 pasien yang masuk dalam kategori kurang baik walaupun peneliti mendapat informasi yang baik terkait obat yang digunakan sebelum rawat inap. Alasan 6 pasien tersebut dimasukkan dalam kategori kurang baik karena saat peneliti wawancara dengan pasien, pasien tidak mengetahui dan atau pasien lupa akan obat yang digunakan sebelum rawat inap. Oleh karena itu, pasien masuk dalam kategori pengetahuan kurang baik. Tingkat pengetahuan pasien sangat penting, menurut BPOM walaupun obat yang tersedia aman, berkhasiat dan bermutu, tetapi jika tidak digunakan dengan benar, maka tetap akan dapat menimbulkan berbagai masalah sebagaimana telah disebut diatas. Oleh karena itu pengetahuan yang benar tentang obat dan cara penggunaannya akan mempengaruhi ketepatan penggunaan obat. Karena itu, hal ini penting diketahui. Pengawasan obat yang dilakukan Badan POM mencakup juga upaya pemberdayaan masyarakat / konsumen tentang obat melalui peningkatan kesadaran dan pengetahuan mengenai kualitas produk dan cara-cara penggunaan produk yang tepat ⁽³⁴⁾. BPOM pun menghimbau kepada sejawat tenaga kesehatan di Indonesia untuk dapat melakukan pemantauan dan pelaporan apabila terjadi reaksi ADR dari penggunaan suatu obat ⁽³⁵⁾. Hal ini menjadi catatan bagi apoteker terkait keterlibatannya dalam memberikan edukasi tentang penggunaan obat terutama pada masyarakat dengan tingkat pendidikan kurang yang secara signifikan mempengaruhi tingkat pengetahuan pasien terhadap obat.

2. Hubungan usia dengan tingkat pengetahuan pasien terhadap obat yang digunakan sebelum rawat inap

Usia dapat mempengaruhi pengetahuan pasien akan obat yang diminum sebelum rawat inap. Usia merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap tingkat pengetahuan pasien. Karena semakin lansia, maka kemampuan memori otak untuk mengingat akan semakin menurun. Distribusi tingkat pengetahuan pasien dan usia dapat dilihat pada Tabel XIV

Tabel XIV. Distribusi tingkat pengetahuan pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak berdasarkan usia

No	Pengetahuan	Usia	Jumlah	Presentase (%)
1	Baik	≤ 40 tahun	12	26,08
		>40 tahun	15	32,60
2	Kurang Baik	≤ 40 tahun	7	15,21
		>40 tahun	12	26,08
Total			46	100%

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

Berdasarkan Tabel XIV, distribusi tingkat pengetahuan dan usia pasien di analisis secara statistik menggunakan *Chi-Square* dengan taraf kepercayaan (*CI*) 95%. Hasil dari analisis *Chi Square* menunjukkan nilai signifikansi 0,606. Pada distribusi tingkat pengetahuan dan usia, hasil analisis statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan antara usia dengan tingkat pengetahuan pasien karena nilai signifikansi > 0,05.

D. Kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR)

Kejadian yang diidentifikasi dalam penelitian ini meliputi kejadian ADR penyebab rawat inap pasien dan kejadian ADR selama pasien dirawat inap. Kejadian ADR ditelusuri berdasar dari hasil wawancara, catatan rekam medik pasien yang selanjutnya dilakukan penilaian kausalitas menggunakan algoritma Naranjo serta pendekatan secara diskriptif berdasarkan kajian literatur. Distribusi kejadian ADR penyebab rawat inap dan ADR selama rawat inap disajikan dalam Tabel XV

Tabel XV. Distribusi kejadian ADR penyebab rawat inap dan selama pasien dirawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta

No	Kategori ADR	Jumlah pasien	Jumlah total pasien	Persentase (%)
1	Penyebab rawat inap	3	105	2,85
2	Selama rawat inap	2	105	1,90

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

Berdasar tabel XIII, dari 105 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi, 2,85% pasien masuk rawat inap karena karena ADR suatu obat dan 1,90 %

pasien mengalami ADR selama rawat inap di rumah sakit. Persentase ini hanya terbatas pada 105 pasien, apabila dilakukan penelitian dalam jangka waktu yang lebih lama tidak menutup kemungkinan semakin tinggi persentase kejadian ADR sebagai penyebab rawat inap pasien dan ADR selama pasien di rawat inap. Berdasar penelitian yang pernah dilakukan di Spanyol selama tahun 2001 – 2006, terdapat 350.835 pasien yang mengalami kejadian ADR, 1,69 % pasien masuk rawat inap karena ADR dan 5,64% pasien mengalami ADR selama rawat inap⁽⁹⁾.

1. Kejadian ADR sebagai penyebab rawat inap

ADR dapat menjadi penyebab pasien menjalani rawat inap. Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengamati kejadian ADR pada pasien yang menjalani pengobatan⁽¹³⁾. Hasil penelitian ini menunjukkan 2, 85% pasien masuk rawat inap karena mengalami ADR. Hal ini sesuai dengan literatur yang sudah ada, dimana dimana pelaporan penerimaan rumah sakit karena ADR berkisar antara 3% - 11%⁽²⁰⁾. Distribusi Kejadian ADR penyebab rawat inap dapat dilihat pada Tabel XVI

Tabel XVI. Distribusi kejadian ADR pada pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman

No.	Usia pasien	ADR yang dialami	Obat yang dicurigai	Skor Naranjo	Uraian
1	36 tahun	Pusing,mual, Muntah	Sitostatika	4 (mungkin)	Pasien merasakan mual, muntah dan pusing setelah menjalani kemoterapi
2	55 tahun	reaksi hipersensitifitas	Amoxicillin	6 (kemungkinan)	Pasien merasakan keluhan terkait reaksi alergi sesaat setelah meminum amoxicillin
3	56 tahun	gangguan gastrointestinal	Aspirin	6 (kemungkinan)	Pasien merasakan keringat dingin mual dan muntah sesaat setelah meminum aspirin

(Sumber : Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

a. Sitostatika

Dalam kasus ini pasien yang mengalami ADR adalah pasien wanita dengan usia 36 tahun. Berdasarkan data rekam medik, pasien Ca Cervix mengalami ADR setelah kemoterapi. Namun jenis regimen yang digunakan dalam kemoterapi tidak bisa diketahui karena berdasar hasil wawancara, tidak didapatkan informasi tentang regimen antikanker yang digunakan. Hasil wawancara menunjukkan manifestasi klinik yang dialami pasien terkait dengan sistem gastrointestinal, pasien sering mengalami mual muntah serta merasakan nyeri kepala dan nyeri ulu hati. ADR yang disebabkan oleh antikanker ini merupakan ADR tipe A. Dimana reaksi ADR tipe A umumnya dapat diramalkan dari farmakologi obat yang diketahui. Reaksi ini umumnya tergantung dosis⁽¹⁴⁾. Dari kasus mual muntah karena ADR pada pasien kanker disebabkan karena penggunaan alkylating agen (40%) dan antimetabolit (40%)⁽³⁶⁾. Dari hasil penelitian yang dilakukan Poddar, pasien menunjukkan mual muntah dan pusing setelah kemoterapi selain itu sebagian besar pasien (52%) mengalami muntah parah selama kemoterapi. Yang paling umum mekanisme mual dan muntah karena diinduksi kemoterapi terkait dengan aktivasi CTZ (*Chemoreceptor Trigger Zone*). ADR yang terjadi karena kemoterapi kanker adalah alopesia, mual dan muntah, myelosupresi, sistitis hemoragik, mucositis, toksisitas meningkat dengan toksisitas gangguan fungsi ginjal jantung, hot flushes dan ketidakseimbangan elektrolit⁽³⁶⁾. Sebuah penelitian terbaru dari rumah sakit pendidikan di India Selatan telah melaporkan agen antineoplastik sebagai kelas umum dari obat yang menyebabkan ADR dengan jumlah total (21,8%)⁽³⁷⁾. Berdasar analisis menggunakan algoritma Naranjo, kasus ini mendapat skor 4. Interpretasi skor 4 berarti bahwa ADR adalah mungkin terjadi karena penggunaan sitostatika.

b. Amoxicillin

Dalam kasus ini pasien yang mengalami ADR adalah pasien wanita dengan usia 55 tahun. Pasien mengalami ADR anafilaksis disebabkan karena penggunaan amoxicillin. Reaksi anafilaksi ini dapat terjadi setelah terjadi kontak dengan obat oral atau inhalasi⁽³⁸⁾. Berdasar literature sampai dengan tanggal 9

Juni 2011, 13.972 orang yang melaporkan efek yang merugikan dari amoxicillin, 227 diantaranya adalah syok anafilaksis⁽³⁹⁾. Anafilaksis merupakan ADR tipe B. Dimana ADR tipe B merupakan reaksi yang tidak berhubungan dengan farmakologi obat. Reaksi ini terjadi tanpa terkait dengan dosis, namun berkaitan dengan sistem imun penderita. Reaksi tipe B ini hanya bisa diatasi dengan menghentikan pemberian obat kepada pasien⁽¹⁴⁾. Pasien yang mengalami reaksi anafilaksis dalam penelitian ini dengan jenis kelamin wanita dengan umur 55. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa wanita 2 kali lebih sering mengalami reaksi alergi. Selain itu dari kejadian anafilaksis yang telah dilaporkan 61,43% dialami oleh perempuan, 38,57 % dialami oleh laki – laki dan 15, 79% terjadi usia 50 – 59%. Onset kejadian anafilaksis yang dialami pasien merupakan kejadian akut yaitu terjadi kurang dari 60 menit. Berdasar hasil wawancara, pasien meminum amoxicillin atas inisiatif sendiri untuk mengatasi rasa nyeri ditenggorokan, sesaat setelah meminum obat, pasien menunjukkan manifestasi klinis berupa keringat dingin, mual, muntah – muntah, lemas, nyeri ulu hati , bibir terasa bengkak dan tebal. Berdasar pemeriksaan saat di UGD, kecepatan nadi 58x/menit dan tekanan darah pasien 90/50 mmHg dimana sebelum menggunakan amoxicillin pasien memiliki riwayat hipertensi. *Respiratory Rate* pasien 24x/menit, ini menunjukkan peningkatan pada kecepatan pernafasan. Manifestasi ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Whiteside pada tahun 2010, manifestasi anafilaksis dapat terjadi pada sistem kardiovaskular, respirasi, kulit dan gangguan pada wajah⁽⁴⁰⁾. Hasil dari skala Naranjo mendapatkan skor 6. Interpretasi skor 6 berarti bahwa ADR adalah *probable* (kemungkinan).

c. Aspirin

Sampai dengan 16 Mei 2011, 114.137 orang melaporkan efek yang merugikan dari Aspirin, 217 (0,19%) diantaranya mengalami Gastritis Erocive⁽⁴¹⁾. Dalam penelitian ini pasien mengalami gastritis erocif. Pasien membeli obat di warung terdekat dengan alasan kepala merasa pusing. Obat yang diminum oleh pasien tiap 1 kemasan (900mg) mengandung Acetosol 50%, PCT 39%, Caffein 11%. Komposisi terbesar yaitu Acetosol/aspirin. Disini aspirin dicurigai sebagai penyebab ADR terjadi. Setelah pasien meminum obat yang dibeli diwarung,

kurang dari 60 menit pasien mengalami keringat dingin, mual muntah, dan BAB berwarna hitam. Hasil pemeriksaan di UGD *Respiratory Rate* 24x/menit dan Hb 8,5. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kecepatan respirasi dan penurunan kadar Hb yang disebabkan karena adanya melena. ADR dalam kasus ini dialami oleh seorang laki – laki dengan usia 56 tahun. Hal ini sesuai dengan pelaporan tingkat kejadian Gastritis erocive dimana 67,72% dialami oleh laki-laki, 36,28 % dialami oleh perempuan dan 18,60% dialami oleh pasien dengan usia 50- 59 tahun⁽⁴¹⁾. Aspirin merupakan OAINS. Terdapat dua reaksi efek yang merugikan yang utama dari penggunaan OAINS, yaitu efek pada gastrointestinal dan efek pada ginjal. Efek yang terjadi tergantung oleh dosis dari penggunaan OAINS, dan pada beberapa kasus dapat mengakibatkan perforasi ulcer, dan pendarahan gastrointestinal bagian atas. Diperkirakan 10-20% pasien mengalami dispepsia, dan gangguan pada gastrointestinal dilaporkan di 103.000 rumah sakit 16.500 kematian terjadi tiap tahun di Amerika Serikat, serta sekitar 40% pasien masuk UGD(*Understanding NSAID: from Aspirin to COX-2*). Penyebab paling umum dari gastritis erosif akut dan kronis adalah penggunaan jangka panjang obat anti-inflammatory drugs (NSAID) seperti aspirin dan ibuprofen. Agen lain yang dapat menyebabkan gastritis erosif termasuk alkohol, kokain, dan radiasi⁽⁴²⁾. Hasil dari skala Naranjo mendapatkan skor 6. Interpretasi skor 6 berarti bahwa ADR adalah *probable* (kemungkinan).

2. Kejadian ADR selama pasien di rawat inap

Kejadian ADR dapat terjadi selama pasien dirawat inap. Berdasar literatur, pasien yang dirawat inap di rumah sakit 10 – 20% diantaranya mengalami ADR selama menjalani perawatan. Akibat dari mengalami ADR tersebut maka sekitar 50% dari pasien ini akan tinggal lebih lama di rumah sakit⁽¹⁴⁾. Distribusi kejadian ADR selama pasien menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika disajikan pada Tabel XVII

Tabel XVII. Distribusi kejadian ADR selama pasien menjalani rawat inap di Rumah Sakit Mitra Paramedika Ngemplak Sleman Yogyakarta

No.	Usia pasien	ADR yang dialami	Obat yang dicurigai	Skor Naranjo	Uraian
1	75 tahun	menggigil	Bupivakain HCl	4 (mungkin)	Pasien mengalami menggigil pada saat tahap pemulihan setelah menjalani operasi BPH
2	55 tahun	Diare ringan	Metochlopramid dan Ranitidine	3 (mungkin)	Pasien mengalami diare ringan setelah mendapat metochlopramid

(Sumber: Hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien serta data rekam medik)

a. Bupivakain HCl

Pada kasus ini, pasien berusia 75 tahun dengan jenis kelamin laki – laki. Uraian kejadian, pasien merasa menggigil pada tahap pemulihan setelah operasi BPH. Menggigil setelah anestesi adalah masalah yang sangat umum. Setiap tehnik anestesi yang digunakan mempunyai ADR. Salah satu ADR yang sering dijumpai pasca anestesia baik dengan anestesia umum maupun regional adalah menggigil⁽⁴³⁾. Menggigil menyebabkan pasien merasa tidak nyaman bahkan nyeri akibat regangan bekas luka operasi, serta dapat meningkatkan kebutuhan oksigen. Kejadian menggigil pasca anestesia dilaporkan berkisar 5-65% pada pasien yang menjalani anestesia umum dan sekitar 33-56,7% pada pasien yang menjalani anesthesia lokal⁽⁴⁴⁾. Anestesi lokal terbagi atas tipe ester dan tipe amida. Tipe ester meliputi ametokain, benzokain, kokain, prokain. Tipe Amida meliputi lignokain, bupivikain, prilokain, dan ropivakain⁽⁴⁵⁾. Kadar plasma yang berlebihan dari amida-jenis anestesi lokal menyebabkan reaksi sistemik yang melibatkan sistem saraf pusat dan sistem kardiovaskular. Efek sistem saraf pusat yang ditandai dengan eksitasi atau depresi. Manifestasi pertama mungkin cemas, pusing, penglihatan kabur, atau tremor, diikuti dengan mengantuk, kejang, pingsan, dan gangguan pada pernafasan. Selain gangguan pada sistem saraf pusat efek lain yang ditimbulkan antara lain mual, muntah, menggigil dan kontriksi pupil⁽⁴⁶⁾. ADR pada penggunaan anestesi merupakan ADR tipe A, karena ADR tersebut timbul karena tingginya kadar obat dalam plasma. Pasien dalam kasus ini termasuk pasien geriatri dengan adanya penurunan fungsi ginjal yang ditandai

dengan peningkatan Cr 1,7 dan adanya riwayat operasi batu ginjal 1 bulan yang lalu sebelum pasien menjalani rawat inap. Hal ini sejalan dengan literatur di mana pasien lanjut usia memiliki resiko lebih besar untuk mengalami ADR dibandingkan dengan pasien yang lebih muda ⁽¹⁴⁾. Berdasarkan algoritma Naranjo, kecurigaan ADR pada penggunaan bupivakain HCl mendapat skor 4. Interpretasi skor 4 berarti bahwa ADR adalah mungkin adanya ADR yang disebabkan oleh anestesi lokal golongan amida yaitu Bupivacain HCl.

b. Metoklorpramid dan Ranitidine

Pada kasus ini, pasien berusia 55 tahun dengan jenis kelamin wanita. Kronologis kejadian, pasien mengalami diare ringan setelah mendapat injeksi metochlopramid dan ranitidin di UGD. Hal ini tidak menutup kemungkinan adanya interaksi obat antara kedua obat. FDA telah melakukan pendekatan sistem bertahap untuk mencegah ADR yang fokus pada interaksi obat. Penting untuk memahami dasar untuk interaksi obat. Karena hal ini akan membantu untuk membuat pilihan yang paling tepat dalam persepan dan menghindari atau mencegah kejadian ADR ⁽⁴⁷⁾. Menurut WHO, sebagian besar ADR dapat dicegah. Pada kasus ini terjadi reaksi yang merugikan berupa interaksi obat antara metochlopramid dan ranitidine. Manifestasi yang terjadi yaitu pasien mengalami diare ringan, dengan ditunjukkan adanya penambahan obat antidiare. Berdasar penelitian yang telah dilakukan terdapat peningkatan profil farmakokinetik pada penggunaan metochlopramid yang dikombinasi dengan ranitidine. Terdapat peningkatan AUC, Cmax, dan T1/2 dari metochlopramid akibat kombinasi kedua obat. Hal ini terjadi karena ranitidine menghambat metabolisme dari metochlopramid⁽⁴⁸⁾. Dengan ini dapat dibuktikan adanya interaksi farmakokinetik antara ranitidin dan metoclopramide serta disarankan pemantauan adanya ADR pada pasien ⁽⁴⁸⁾. Namun sampai saat ini interaksi farmakokinetik antara metochlopramid dan ranitidine belum ditemukan di referensi interaksi obat sebagai contoh Stockley Drug Interaction dan bukti klinis terkait pelaporan ADR yang disebabkan oleh kedua obat ini belum ada. Referensi adanya interaksi antara metochlopramid dan ranitidin berdasar hasil penelitian yang dilakukan oleh Andrian pada tahun 2004 ⁽⁴⁸⁾. Pada kasus ini terjadi ADR tipe A karena adanya

pengaruh dosis dalam kejadian ADR. Berdasar Algoritma Naranjo terdapat skor 3. Interpretasi skor 3 berarti bahwa ADR adalah mungkin. Hal ini menunjukkan adanya ADR yang mungkin terjadi karena adanya interaksi obat antara metochlopramid dengan ranitidin.

E. KETERBATASAN PENELITIAN

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Kejadian ADR sebagai penyebab rawat inap dengan 3 kasus dan 2 kasus kejadian ADR selama rawat inap. Untuk menentukan kejadian ADR dilakukan dengan penilaian kausalitas menggunakan algoritma Naranjo. Dari skor yang ada, sebenarnya masih ada kemungkinan untuk mendapatkan skor yang lebih tinggi, namun ada 1 pertanyaan yang peneliti tidak bisa tentukan baik berdasar teori yang sudah ada atau pun dari hasil wawancara dengan pasien dan atau keluarga pasien. Peryanyaan itu adalah pertanyaan no 4 “ Apakah ADR muncul kembali setelah obat diberikan?” pertanyaan ini tidak bisa terjawab dengan skor maksimal (+2) karena dalam prakteknya tidak dilakukan dechallenge / rechallenge . Apabila ADR berhenti setelah pemakaian obat dihentikan dan terjadi kembali pada pemakaian berikutnya, maka dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan penyebab timbulnya ADR ⁽¹⁴⁾. Selain itu, terdapat penambahan terapi obat jika pasien mengalami keluhan baru, sehingga hal ini menyebabkan *bias* dalam menentukan kejadian ADR selama pasien menjalani rawat inap.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasar pembahasan dari hasil analisis pada bagian sebelumnya, diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan antara riwayat pendidikan terakhir dengan tingkat pengetahuan pasien terhadap obat yang digunakan sebelum rawat inap ($P = 0,046$)
2. Terdapat 2,85 % dari 105 pasien yang mengalami ADR sebagai penyebab rawat inap
3. Terdapat 1,90 % dari 105 pasien yang mengalami ADR selama rawat inap.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk mengidentifikasi kejadian ADR baik sebelum atau sesudah rawat inap.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan menyertakan variabel lain untuk mengetahui faktor – faktor yang mempengaruhi kejadian ADR sebagai penyebab rawat inap dan selama rawat inap
3. Perlu dilakukan pelaporan intern dari tenaga medis yang ada, terkait kecurigaan adanya ADR pada pasien sehingga dapat mencegah dan meminimalkan kejadian ADR di rumah sakit .

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim, 2010, Pharmacovigilance, available at <http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacovigilance> (diakses 15 Des 2010)
2. Oberg K.C., 1999, *Adverse Drug Reactions*, *American Journal of Pharmaceutical Education* Vol. 6
3. Patel, KJ., Kedia, MS., Bajpai, D., Mehta, SS., Kshirsagar, NA., Gogtay, NJ., Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study, *BMC Clinical Pharmacology* 2007, 7:8
4. American Society of Health-System Pharmacists, "ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting," *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 52, 417-419(1995)
5. WHO. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/EDM/QSM/2002.2).
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: ameta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-5
7. CSM M Mersey Regional Monitoring Centre., 2000., Annul Report Of The Regional Monitoring Centres medicines Control Agency., London
8. Neal, M.J., 2005, *At a Glance Farmakologi Medis*, Edisi Kelima, Penerbit Erlangga, Jakarta
9. Garrido , P.C., Andres , A.L.,Barrera , V.H., Miguel , A.G ., Garcia, R.J., Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006) *BMC Health Services Research* 2010, 10:287 doi:10.1186/1472-6963-10-287
10. Scully C., Bagan, J.V., Adverse Drug Reactions in the Orofacial Region. *CROBM* , 2004 15: 221
11. Phillips, K.A., Veenstra, D.L., Oren, E., Lee, J.K., Sadee, W., Potential Role of Pharmacogenomics in Reducing Adverse Drug Reactions A Systematic Review, *JAMA*, November 14, 2001—Vol 286, No. 18 available at <http://www.medi-gene.\.pdf> (dikases 17 Desember 2010)
12. World Health Organization, 2004., *Pharmacovigilance: ensuring the safe Use of medicines*
13. Shah, S., Shah, H., Khaskheli, M,N., Akhtar, J, TAHUN, *Adverse Drug Reaction: Clinical Assesment of Drug Induced Disease*
14. Aslam, M., Tan, C., Prayitno, A., 2003, *Farmasi Klinik Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, Penerbit PT. Elekmedia Komputindo, Kelompok Gramedia, Jakarta
15. Riedl, M.A., Casillas, M.A, Adverse Drug Reaction: Type and Treatment Option,*Am Fam Physician*, 2003 Nov 1; 68 (9): 1781-1791
16. Suryawati, Sri., 1995, *Efek Samping Obat* Edisi 2, PT. Karipta Yogyakarta

17. Aronson, J., and Ferner, R., 2003, New Approach to Classifying Adverse Drug Reaction, *BMJ*, 327(7425): 1222-5
18. Hallas, J., Harvald, B., Gram, L., Grodum, E., Prosen, K., Hagfelt, T., 1990., Drug Related Hospital Admissions: The Role of Definition and Intensity of Data Collection and The Possibility of Prevention, *J Intern Med*, 228:83-90
19. Ghazi, S. B.M.S., Dibae, M., Salamati, P., Manesh, A.A.R., Akhlaghi, H., *Adverse Drug Reactions; As a Cause for Admissions to a Children's Hospital, Iran J Ped Original Article Vol 17. No 1, Mar 2007*
20. Lee, A., 2001., 2001, *Adverse Drug Reaction*, Pharmaceutical Press, London
21. Berry, L.L., Segal, R., Sherrin, T.P., Fudge, K.A., 1988, Sensitivity and specificity of three methods of detecting adverse drug reactions, *American Journal of Hospital Pharmacy*, Vol 45, Issue 7, 1534-1539
22. Siregar, C.J.P., 2005, *Farmasi Klinik Teori dan Terapan*, Penerbit Buku kedokteran (EGC)
23. Wert, L.G., Hierse, F., Zink, A., Strangfeld, A., 2010, How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register, *Rheumatology*
24. Thompson, D. F., Sharp, R. P., Identification and reduction of adverse drug reactions, *Journal of Healthcare Leadership* 2010:2 43-48
25. Oliver, P., Bertrand, L., Tubery, M., Lauque, D., 2009, Hospitalizations because of Adverse Drug Reaction in elderly patients admitted through the emergency department a prospective study, *PubMed*, available at <http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/19591522> (diakses 28 Des 2010)
26. Alexopoulou, A., 2008, Adverse Drug Reaction as a cause of hospital admissions: a 6 – month experience in a single center in Greece, *Pubmed*, available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (diakses 23 Des 2010)
27. Yuanita, Dina., 2010, *Pengetahuan Cart Untuk mendapatkan faktor yang mempengaruhi terjangkitnya Penyakit Demam Tifoid Di Aceh Utara*, ITS, available at <http://digilib.its.ac.id/detil.php?id=10928> (diakses 1 Juli 2011)
28. Hasmi SK, Afridi MB, Abbas K, Sajwani RA, Saleheen D, et al, 2007, Factor Associated with Adherence to Anti-Hypertensive Treatment in Pakistan. *Plos ONE* 2(3): e280
29. Miharja, L, Delima, Manz, HS, Ghali, L, Soegondo., 2009, Prevalensi dan faktor-faktor penentu diabetes mellitus dan toleransi glukosa di Indonesia (bagian dari penelitian kesehatan dasar / Riskesdas), *NCBI* 41 (4) :169-74, available at www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (diakses 1 Juli 2011)
30. World Health Organization, 2004, *Global Prevalensi Diabetes*, available at <http://www.who.int/diabetes/facts/en/diabcare0504.pdf> (diakses 1 Juli 2011)

31. Putri, RSM., Agustin, Hanum, Wulansari, 2010, *Hubungan Pola Makan dengan timbulnya Gastritis Pada Pasien Di Universitas Muhammadiyah Malang Medical center (UMC)*, available at <http://ejournal.umm.ac.id> (diakses 1 juli 2011)
32. Mariyono, Harbanu, Suryan, Ketut, 2008, *Adverse Drug Reaction*, available at www.ejournal.unud.ac.id (diakses 1 Juli 2011)
33. Kristina, S.A, Prabandari, Y.S, Sudjaswadi, Riswaka, Perilaku pengobatan sendiri yang rasional pada masyarakat Kecamatan Depok dan Cangkringan Kabupaten Sleman, *Majalah farmasi Indonesia* 19(1), 32 – 40, 2008 available at <http://mfi.farmasi.ugm.ac.id> (diakses 2 Juli 2011)
34. Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia, 2008, *Pengetahuan Tentang Obat : Perlunya Pendekatan Dari Persektif Masyarakat*, available at www.perpustakaan.pom.go.id (diakses 2 Juli 2011)
35. Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia, 2008, *Pengetahuan Tentang Obat : Perlunya Pendekatan Dari Persektif Masyarakat*, available at www.perpustakaan.pom.go.id (diakses 2 Juli 2011)
36. Poddar, Sneegdha., Sultana, Razia., Sultana, Rebeka., Akbor, M.M., Azad, M.A.K., Hasnat, Abul., Pattern of Adverse Drug Reactions Due to Cancer Chemotherapy in Tertiary Care Teaching Hospital in Bangladesh, *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* 8(1): 11-16, 2009 (June)
37. Surendiran, A, Balamurugan, N., Student, MBBS, Gunaseelan, K., Akhtar , S, Reddy K.S., Adithan, C., Adverse drug reaction profile of cisplatin-based chemotherapy regimen in a tertiary care hospital in India: an nevaluative study, *Indian J Pharmacol.* 2010 February; 42(1): 40–43. doi: [10.4103/0253-7613.62412](https://doi.org/10.4103/0253-7613.62412) (diakses 2 Juli 2011)
38. Anonim, 2011, *anaphylaxis*, available at <http://www.ehealthme.com/ds/amoxicillin> (diakses 30 Mei 2011)
39. M Whiteside, 2A Fletcher, Anaphylactic shock: no time to think, *CME, R Coll Physicians Edinb* 2010; 40:145–8 doi:10.4997/JRCPE.2010.210
40. Anonim, 2011, Aspirin, available at <http://www.ehealthme.com/ds/aspirin> (diakses 30 Mei 2011)
41. Green, G.A., 2001, Understanding NSAID: from Aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001; 3(5):50-59
42. Tarmey, Nick., 2009, *Risks associated with your anaesthetic Section 3: Shivering*, *The Royal College of Anaesthetists* , available at http://www.rcoa.ac.uk/docs/Risk_3shivering.pdf (diakses 1 Juli 2011)
43. Hayatunnisa, N.U., *Klonidin Intratekal 15 mcg Untuk Pencegahan Menggigil Pasca-Anestesia Spinal pada Pasien Bedah Sesar*, *Anestesia & Critical Care* Vol 28 No.3 September 2010
44. Badan POM, 2008, *Informatarium Obat Nasional Indonesia 2008*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
45. Anonim, 2006, *Bupivacaine HCl* , *HOSPIRA, INC., LAKE FOREST, IL 60045 USA* , available at (http://www.drugbank.ca/system/fda_labels) (diakses 2 Juli 2011)
46. FDA, 2010, *Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions*, available at <http://www.fda.gov/drugs/> (diakses 2 Juli 2011)

47. Leucutra, Andrian, 2004, Pharmacokinetic Interaction Study between Ranitidine and Metoclopramide, *Romania Journal of Gastroenterology*
48. Badan POM, 2008, Sekilas kegiatan *Pharmacovigilance* oleh Badan POM di Indonesia, available at <http://perpustakaan.pom.go.id> (diakses 18 Juli 2011)



CROSSTABS
 /TABLES=Pendidikan BY Pengetahuan
 /FORMAT=AVALUE TABLES
 /STATISTICS=CHISQ
 /CELLS=COUNT
 /COUNT ROUND CELL.

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Pendidikan * Pengetahuan	46	100.0%	0	.0%	46	100.0%

Pendidikan * Pengetahuan Crosstabulation

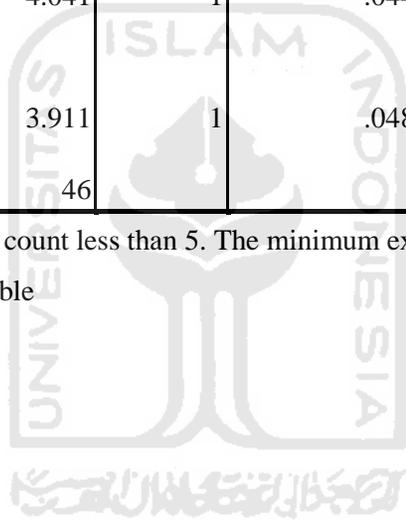
Count		Pengetahuan		Total
		Baik	KurangBaik	
Pendidikan	KurangSamaDenganSMP	9	12	21
	LebihDariSMP	18	7	25
Total		27	19	46

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3.998 ^a	1	.046		
Continuity Correction ^b	2.886	1	.089		
Likelihood Ratio	4.041	1	.044		
Fisher's Exact Test				.072	.044
Linear-by-Linear Association	3.911	1	.048		
N of Valid Cases ^b	46				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,67.

b. Computed only for a 2x2 table



CROSSTABS
 /TABLES=Usia BY Pengetahuan
 /FORMAT=AVALUE TABLES
 /STATISTICS=CHISQ
 /CELLS=COUNT

 /COUNT ROUND CELL.

Crosstabs

[DataSet0]

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia * Pengetahuan	46	100.0%	0	.0%	46	100.0%

Usia * Pengetahuan Crosstabulation

Count		Pengetahuan		
		Baik	KurangBaik	Total
Usia	KurangSamaDengan40	12	7	19
	LebihDari40	15	12	27
Total		27	19	46

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.266 ^a	1	.606		
Continuity Correction ^b	.045	1	.832		
Likelihood Ratio	.267	1	.605		
Fisher's Exact Test				.763	.418
Linear-by-Linear Association	.260	1	.610		
N of Valid Cases ^b	46				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,85.

b. Computed only for a 2x2 table

