

# Pemantauan Efek Samping Obat

---

**Rozalmah Zain Hamid**

*Laboratorium Farmakologi fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara,  
Medan*

---

## ABSTRAK

Efek samping obat (ESO) sering merupakan kejadian yang menyertai terapi obat, dan lebih mungkin terlihat bila pemakaian obat sudah meluas. Namun yang menjadi masalah utama adalah pelaporan ESO yang sangat sedikit ( $\pm 10\%$ ). Padahal pemantauan Efek Samping Obat adalah tanggung jawab kita bersama, yang sangat memerlukan perhatian dan keterlibatan banyak unsur di dalam masyarakat, dan diharapkan dapat berlangsung secara terus menerus. Dengan demikian kejadiannya dapat ditekan sekecil mungkin, dan terulangnya kasus yang sama dapat dihindari.

Pada makalah ini dikemukakan berbagai cara pemantauan ESO, dan langkah-langkah yang diambil untuk mengenal dan mencegah ESO, serta tata organisasi pemantauannya. Untuk memudahkan pelaporannya, seyogyanya pelaporan ESO dilakukan tanpa mekanisme formal. Namun untuk menetapkan penyebab ESO, diperlukan suatu pendekatan formal, artinya hal-hal/kondisi yang mempengaruhi timbulnya ESO harus ditentukan lebih dahulu dan dibuktikan, sehingga faktor subyektivitas dapat dihindarkan. Kemudian dapat disajikan sebagai patokan praktis dalam menetapkan hubungan sebab-akibat suatu ESO. Selain itu penerangan dan pendidikan bagi masyarakat awam perlu dilaksanakan untuk meningkatkan kesadaran bahwa obat bukan hanya untuk mengobati penyakit saja, tetapi dapat pula menimbulkan efek samping yang berbahaya.

## PENDAHULUAN

Efek samping obat (ESO) sering merupakan kejadian yang menyertai terapi obat. ESO yang tidak terdeteksi pada uji awal, mungkin terlihat bila pemakaiannya sudah lebih luas. Namun yang menjadi masalah utama adalah pelaporan ESO yang sangat sedikit ( $\pm 10\%$ ). Hal ini mungkin disebabkan oleh ketidaktahuan tentang apa yang harus dilaporkan dan keraguan dalam mengambil keputusan bahwa suatu obat adalah penyebab efek samping yang terjadi, oleh karena banyaknya obat yang dipakai sekaligus. Akan lebih sulit lagi, bila efek samping baru timbul jauh/lama setelah pemberian obat.

Berjuta resep yang dituliskan setiap tahun, menggambarkan

besarnya jumlah populasi pemakai obat. Kondisi ini akan meningkatkan timbulnya ESO. Namun nyatanya pelaporan ESO sangat sedikit karena berbagai sebab di atas.

Beberapa ESO yang telah diketahui akibat pemberian suatu obat antara lain: timbulnya anafilaksis pada pemakaian zomepirak<sup>(2)</sup>, anemia aplastik pada pemakaian kloramfenikol<sup>(3)</sup>, dan kolitis pseudomembranosa pada pemakaian linkomisin<sup>(4)</sup>. Untuk itu, pengamatan terhadap timbulnya ESO sangat dibutuhkan agar kejadiannya dapat ditekan sekecil mungkin, dan terulangnya kasus yang sama dapat dihindari. Untuk pemahaman lebih lanjut, akan divalidasi faktor-faktor yang berperan dalam pemantauan ESO ini.

**USAHA-USAHA YANG DILAKUKAN PADA PEMANTAUAN ESO**

Informasi tentang suatu obat dimulai dari data pada hewan coba, data toksikologi dan lain sebagainya.

Sebelum dipasarkan, obat terlebih dahulu hams melalui suatu uji klinik yang baik untuk membuktikan kegunaan dan keamanannya. Namun usaha ini belum dapat menjamin keamanan that sepenuhnya, karena jumlah subyek yang diamati relatif sedikit. Di samping itu pada uji awal, pasien sudah diseleksi dengan cermat sehingga kerap kali kondisinya tidak lagi seperti yang didapat pada praktek klinik yang lazim/normal. Setiap gejala yang merugikan hams dicatat, agar dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan pada waktu yang akan datang. Oleh karena itu, setelah obat dipasarkan perlu pemantauan berkelanjutan dengan jumlah subyek yang lebih banyak, waktu yang lebih panjang, dan populasi pemakai obat yang lebih bervariasi (ibu hamil, anak-anak, orang tua, dan orang-orang dengan penyakit tertentu).

Usaha lain yang dapat dilakukan untuk pemantauan ESO adalah dengan mengamati kembali sertifikat kematian dan catatan-catatan lain di rumah sakit. Dari data ini dapat diketahui kecenderungan timbulnya suatu penyakit yang berkaitan dengan obat. Salah satu contoh adalah, meningkatnya angka kematian pada penderita asma muda pada pertengahan tahun 60-an yang terutama disebabkan oleh terlalu banyaknya penggunaan inhalasi obat bronkodilator yang bukan P-agonis spesifik<sup>9</sup>). Juga kecenderungan timbulnya ESO pada kelompok pasien tertentu, seperti timbulnya anemia aplastik oleh fenilbutazon pada wanita tua<sup>6</sup>). Namun data rumah sakit saja tidaklah cukup sebagai sumber informasi, oleh karena itu masih terus dilakukan usaha agar hasil yang diperoleh benar-benar merupakan sesuatu yang dapat dipertanggung jawabkan.

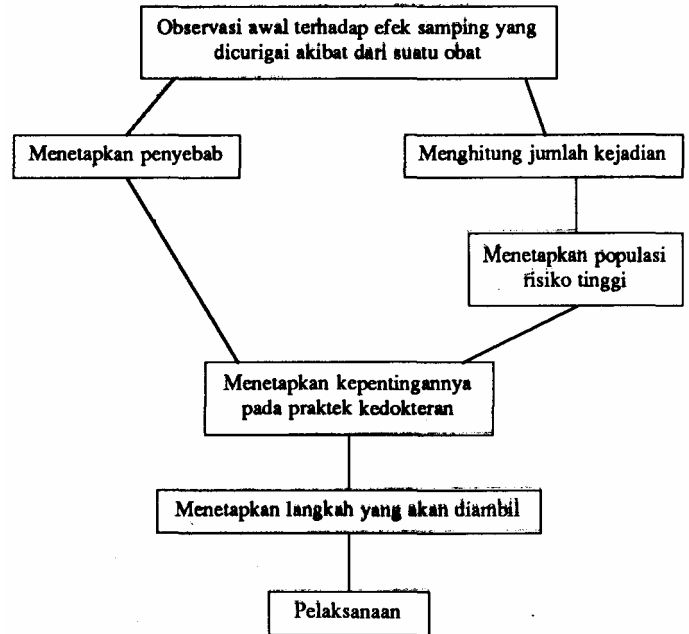
Cam lain yang dipakai adalah dengan *record linkage*. Cam ini merupakan proyek jangka panjang. Namun dapat menghasilkan sesuatu yang penting dan berguna dalam menentukan penyebab ESO yang lebih pasti. Catatan medis dari rumah sakit maupun praktek pribadi dicatat dan dianalisis mulai dari awal penyakit sampai pada kematian penderita. Metode ini khususnya dapat digunakan untuk menemukan penyebab penyakit jangka panjang baik yang disebabkan oleh that atau faktor lain, seperti timbulnya adenokarsinoma vagina dan serviks pada wanita dewasa, yang pada saat dalam kandungan, ibunya mendapat stilbestrol<sup>1</sup>). Pemastian hubungan sebab-akibat dilakukan dengan cara :

- a) pemantauan berkelanjutan terhadap individu yang diberi suatu obat, untuk menentukan efek samping yang berkaitan dengan obat tersebut.
- b) memperhatikan pasien dengan penyakit khusus yang mendapat obat tertentu. Ini lebih mudah dilakukan karena lazimnya dokter memilah-milah penderita berdasarkan penyakit yang diderita, bukan berdasarkan obat yang diberikan kepada pasiennya. Misalnya untuk mengetahui efek samping pemberian fenitoin, maka dikumpulkan data dari penderita epilepsi. Dari pemantauan seperti inilah didapatkan bukti bahwa fenitoin yang diberikan kepada wanita penderita epilepsi yang sedang hamil

dapat menimbulkan malformasi pada bayi yang dilahirkannya<sup>1</sup>).

Gambar 1. Skema langkah-langkah untuk mengenal dan menetapkan ESO<sup>6</sup>.

**Langkah-langkah untuk Mengenal dan Menetapkan ESO**



Salah satu kesulitan dalam pemantauan ESO adalah bila ESO itu jarang sekali terjadi. Naniun jalan keluarnya adalah dengan melakukan studi kontrol, yaitu dengan membandingkan kelompok penderita yang mengalami gejala-gejala efek samping tertentu dengan kelompok kontrol yang dipapari oleh faktor/obat yang sama. Dengan cara inilah diketahui hubungan timbulnya kolitis psedomembranosa dengan pemakaian linitomiain<sup>4</sup>). Cara ini cukup baik dikembangkan untuk penntantauan efek samping yang ditimbulkan oleh suatu obat. Namun kesalahan dapat timbul karena seleksi kelompok penderita mauplift kelompok kontrol tidak dilaksanakan dengan baik.

Masih ada cam lain untuk memantau ESO, yaitu pemantauan intensif. Pengumpulan informasi rumah sakit yang meliputi latar belakang informasi (umur, berat/tinggi badan, dan lain-lain), riwayat penyakit, obat yang diberikan, ESO, perubahan nilai uji laboratorium selama di rumah sakit. Pemantauan ini dilakukan terhadap obat yang diduga sebagai penyebab efek samping, berdasarkan deteksi sederhana dan lttperan kasus di majalah kedokteran. Bila insidens suatu ESO tinggi, seperti perdarahan saluran cerna pada pemberian asam etakrinat (sebesar 20% dibanding4,3% akibatpemberian diuretik lain), maka kemungkinan timbulnya *bias* menjadi lebih kecil. Dengan cara ini pula ditemukan faktor risiko untuk terjadinya efek samping asam etakrinat, misalnya jenis kelamin wanita, kadar urea darah yang tinggi, pemberian heparin sebelumnya, dan pemberian obat secara i.v. Cara ini juga dapat menentukan asosiasi negntif, artinya menyangkal adanya hubungan antara timbulnya suatu

turut berpartisipasi dalam pemantauan ESO, antara lain dengan mengisi daftar pertanyaan. Daftar pertanyaan ini diberikan kepada penderita yang berobat jalan, misalnya pada penderita hipertensi dan diabetes melitus. Penderita diharuskan mencatat semua gejala yang dirasakannya pada pemakaian suatu obat. Cara ini dapat juga dipakai untuk membuktikan bahwa suatu that ternyata tidak memberikan efek samping seperti yang diduga sebelumnya.

Di samping itu berdacarkan keluhan penderita, dapat diduga obat apa kira-kira yang diperolehnya, sehingga dapat dihubungkan dengan ESO yang timbul. Bila pemaparan obat dengan reaksi yang timbul sering bersamaan, dapat dipastikan bahwa obat inilah sebagai penyebab ESO tersebut. Contoh untuk ini adalah obat doksilamin piridoksin (Bendectin) yang luas digunakan pada ibu hamil, ternyata banyak menimbulkan kelainan kongenital<sup>(10)</sup>.

### UMPAN BALIK

ESO dapat dilaporkan kepada badan khusus yang menangani masalah ini, dan selanjutnya akan dipublikasi pada media khusus. Namun karena segala keterbatasan yang ada, dan nap dokter mungkin mendapatkan media informasi yang berbeda-beda, maka alangkah baiknya bila media informasi kedokteran seperti majalah/jurnal menyediakan suatu rubrik khusus untuk masalah ESO ini, sehingga penyampaian dan penyebaran informasi lebih luas cakupannya.

Data ESO ini penting diinformasikan kepada dokter agar lebih berhati-hati dalam memberikan obat kepada pasiennya. Selma ini umumnya dokter hanya mendapat informasi dari pabrik penghasil obat tersebut, yang seringkali kurang lugas mengemukakan hal-hal yang bersifat negatif. Untuk itu sudah sepatutnyalah pihak-pihak yang berwenang dapat menerima laporan ESO tanpa suatu mekanisme formal. Data dari laporan ini dicatat, dikumpulkan, dan dibuktikan lebih lanjut melalui penelitian-penelitian dengan metodologi yang mapan, serta dievaluasi kembali. Setelah dibuktikan bahwa suatu that adalah penyebab suatu ESO, dapat dilakukan beberapa usaha untuk memperkecil kemungkinan terulangnya kejadian tersebut antara lain dengan :

1. Menuliskan informasi tentang ESO secara lugas dan jelas pada bungkus obat sebagai peringatan dalam pemakaiannya<sup>(11)</sup>.
2. Membatasi persediaan that tersebut di pasaran, seperti yang dilakukan terhadap zomepirak
3. Meninjau kembali pengadaan obat tersebut
4. Menyediakan obat alternatif yang relatif lebih aman.

### RANGKUMAN

Biasanya, sangkaan terhadap penyebab ESO berasal dari

laporan kasus individu jauh sebelum pengamatan epidemiologis dilakukan. Jadi bila dari laporan kasus tersebut timbul sangkaan yang kuat terhadap timbulnya ESO, maka perlu dilakukan pengamatan epidemiologis selanjutnya. Bila secara epidemiologis insiden ESO tinggi pada kelompok orang yang mendapat obat tertentu, kemungkinan adanya hubungan antara obat tersebut dengan efek samping yang timbul menjadi kuat.

Penafsiran hubungan sebab-akibat sebagai faktor yang berperan dalam memecahkan masalah keamanan obat masih merupakan faktor yang sangat kontroversial, karena pengambilan keputusan medis sangat dipengaruhi oleh pengalaman dan pengetahuan dokter bersangkutan. Ketidaksepakatan para ahli dalam menentukan penyebab suatu ESO banyak terlihat di berbagai publikasi. Untuk itu sangat diperlukan pendekatan formal, artinya hal-hal/kondisi yang mempengaruhi timbulnya ESO harus ditentukan lebih dahulu dan dibakukan, sehingga faktor subyektivitas dapat dihindarkan. Kemudian baru dapat disajikan patokan praktis dalam menetapkan hubungan sebab-akibat suatu ESO.

Akhinya penerangan dan pendidikan bagi masyarakat awam perlu dilaksanakan untuk meningkatkan kesadaran bahwa obat bukan hanya untuk mengobati penyakit saja, tetapi dapat pula menimbulkan efek samping yang berbahaya.

### KEPUSTAKAAN

1. Gillies HC, Rogers HJ, Spector RG, Trounce JR. Adverse reaction monitoring. In: A Textbook of Clinical Pharmacology 2nd. London Sydney Auckland Toronto: Hodder and Stoughton. 1986. pp 181-9.
2. Drug Surveillance Research Unit, University of Southampton. Sensitivity reaction with Zomax. PEM News 1984; 2: 9.
3. Erslev AJ, Wintrobe MM. Detection and prevention of drug-induced blood dyserarias. JAMA 1962; 181: 114-9.
4. Venting GR. Identification of adverse reactions to new drugs I. What have been the important adverse reactions since thalidomide? Br Med J 1983; 286: 199-202.
5. Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenazone. Br Med J 1977; 1: 1500-5.
6. Venulet J. Some aspect of drug monitoring. In. Adv. Drug React. Ac. Rev 1985; 3: 161-75.
7. Bergman U, Boman G, Wiholm B-E. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. Br Med J 1978; 2: 464-6.
8. Johnson FL, Feagler JR, Lerner KG, et al. Association of androgenic anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. Lancet 1972; 2: 1273-6.
9. Zimmerman HJ, Lewis JH, Ishak KG, Maddrey WC. Ticyrnafen-associated hepatic injury: analysis of 340 cases. Hepatology 1984; 4: 315-23.
10. Onne ML'E. The Debendox saga. Br Med J 1985; 291: 918-9.
11. Rossi AC, Knapp DE, Anello C, et al. Discovery of adverse drug reactions : a comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods. JAMA 1937; 249: 2226-8