

Proses Keputusan Terapi dan Masalah dalam Pemakaian Obat

Abraham Simatupang

*Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta,
Peserta Program S-2 Ilmu Kedokteran Dasar, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta*

PENDAHULUAN

Setelah diagnosis ditegakkan, seorang dokter akan melangkah untuk menentukan terapi yang cocok, bukan hanya untuk diagnosis tersebut namun untuk orang tersebut secara keseluruhan. Terapi merupakan salah satu mata rantai dalam upaya pencegahan atau penyembuhan pasien (pribadi ataupun masyarakat) dari suatu penyakit. Proses pengambilan keputusan terapi adalah suatu urutan langkah yang logis, sistematis dan mengikuti kaidah ilmiah pada umumnya, seperti definisi di bawah ini⁽¹⁾: *"The therapeutic decisions of clinical judgment require valid evidence, logical analysis and demonstrable proof" dan "Their scientific quality can be discerned, assessed and improved by the same rational procedures used for any other act of experimental science". (Feinsten, 1967)*

PROSES KEPUTUSAN TERAPI

Beberapa tahapan dalam pengambilan keputusan terapi yang memerlukan pertimbangan-pertimbangan khusus diuraikan secara rinci seperti berikut :

1. Intervensi Farmakoterapi

Dalam hal penentuan perlunya terapi farmakologik atau non-farmakologik, minimal ada lima kategori yang perlu diperhatikan⁽²⁾:

- Yang mutlak memerlukan obat, misalnya keadaan-keadaan infeksi bakterial yang serius, hipertensi berat dan sedang, asma, penyakit Parkinson, dan lain-lain.
- Yang mungkin memerlukan obat; hal ini lebih sulit karena seringkali terjadi karena kekurang-pastian diagnosis maupun patofisiologinya yang masih belum jelas, misalnya rasa sakit di dada yang timbul berulang-ulang dengan gambaran EKG yang normal, hipertensi ringan, dan lain-lain.
- Yang mungkin dapat ditolong dengan bantuan obat atau dengan pendekatan non-farmakologik, misalnya obesitas.

- Yang tidak memerlukan obat, misalnya psikosomatis.
- Yang tidak dapat tertolong lagi, misalnya stadium akhir keganasan, koma akibat perdarahan intrakranial yang masif, dan lain-lain.

Sebagai patokan pertama dalam penentuan perlunya tindakan intervensi, perlu adanya suatu diagnosis pasti; diagnosis kerja atau sementara yang tidak hanya dilihat sebagai diagnosis *per se* namun mencakup keadaan pasien secara menyeluruh yang menyangkut faktor patofisiologi dan prognosis yang dinamis dari penyakit tersebut. Misalkan perlu dipertimbangkan secara seksama pemberian rifampisin pada penderita tuberkulosis paru disertai hepatitis kronik persisten. Tidak semua keadaan harus diintervensi secara farmakologik; misalnyapada keadaan psikosomatis atau reaksi konversi intervensi yang lebih diperlukan adalah pendekatan psikologis daripada farmakologis.

2. Efek Farmakologik yang Diharapkan

Pada langkah ini telah terpikirkan bahwa efek farmakologi obat yang akan diberikan diharapkan dapat mengubah keadaan pasien ke arah yang lebih baik atau kesembuhan. Misalkan pemberian nitroglicerol pada nyeri dada akibat serangan akut angina pektoris diharapkan memberikan efek terapi berdasarkan patofisiologi penyakit dan efek farmakologi obat tersebut yang bersifat melebarkan pembuluh darah koronaria, sedangkan pemberian analgesia narkotik pada stadium akhir keganasan bersifat paliatif-supportif terhadap rasa nyeri yang diderita pasien.

3. Pemilihan Jenis Obat

Obat yang diberikan untuk memenuhi harapan di atas merupakan hasil pilihan yang terbaik berdasarkan faktor-faktor kemanfaatan, keamanan, biaya dan mutu obat.

• Manfaat (*benefit*) :

Faktor manfaat menyangkut segi keterandalan atas bukti ilmiah bahwa obat yang diberikan jelas diperlukan untuk ke-

adaan atau penyakit yang diderita. Pemberian antibiotika pada kasus diare akut pada anak yang biasanya disebabkan oleh virus jelas tidak mempertimbangkan hal ini, bahkan bisa membuat penderita suatu saat menjadi resisten.

- Aman (*safety*) :

Sebenarnya setiap obat adalah racun dan tidak ada satu tindakan pengobatan apapun yang tanpa risiko; sehingga perlu dipertimbangkan serta dipilih obat yang mempunyai tingkat keamanan yang tinggi, terutama dalam memilih di antara sekian banyak obat sejenis yang tersedia. Terdapat banyak preparat antiinflamasi golongan non-steroid yang masing-masing mempunyai bates keamanan untuk situasi dan kondisi tertentu dari pasien. Umpamanya, pemberian asam mefenamat relatif lebih aman daripada asam salisilat untuk inflamasi yang disertai tukak lambung.

- Biaya (*cost*) :

Untuk kondisi negara berkembang dengan sistim penatalayanan kesehatan masyarakat yang belum baik serta tingkat pendapatan per kapita penduduk yang masih rendah dan sebagian besar biaya pelayanan kesehatan masih ditanggung oleh masyarakat sendiri, maka faktor harga perlu dipikirkan, apalagi untuk penyakit kronis yang memerlukan terapi jangka panjang seperti diabetes atau epilepsi. Perlu diberikan pemahaman kepada masyarakat bahwa tidak benar kalau obat murah adalah obat yang tidak berhasilguna atau sebaliknya bahwa obat yang mahal pasti manjur.

- Mute (*quality*) :

Menyangkut soal bioekuivalen dari suatu obat; meskipun mengandung zat berkhasiat sama namun dua atau lebih obat dari buatan pabrik yang berbeda dapat memberikan efek yang berbeda. Hal ini menyangkut perlakuan dan tata-cara proses pembuatan obat tersebut yang tidak selalu sama pada tiap produsen obat.

Dengan diberlakukannya peraturan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) bagi setiap produsen obat maka diharapkan bahwa obat yang dihasilkan dan dipasarkan telah memenuhi kriteria-kriteria yang digariskan dalam CPOB tersebut.

4. Dosis dan Cara Pemberian

Setelah memilih jenis obat yang paling tepat untuk diagnosis serta memperhitungkan faktor-faktor di atas, maka hal-hal berikut tidak kalah pentingnya karena mencakup keberadaan dan ketersediaan obat dalam kadar yang adekuat (dalam *active site* atau sel sasaran) agar memberikan efek farmakologis yang optimal. Hal ini menyangkut beberapa segi yaitu :

- Bentuk sediaan :

Tersedianya berbagai macam bentuk sediaan obat berhubungan dengan cara pemberian, jalur pemberian, sifat fisiko kimia dan keadaan penyakit serta kemudahan-kenyamanan (*convenience*) baik dari segi dokter maupun pasien.

Obat-obat yang digunakan untuk keadaan gawat-darurat (mis. epinefrin, dopamin) biasanya dibuat dalam bentuk cairan untuk suntik atau infus. Obat-obat untuk anak-anak biasanya dalam bentuk sirup atau untuk menghindari reaksi antara obat dengan asam lambung dibuat tablet dengan salut enterik (lihat

juga **Tabel 1**).

Tabel 1. Jalur Pemberian Obat dan Penggunaannya (dari Goodman & Gilman, 1991, hal 6)

Jalur	Pula Absorpsi	Penggunaan	Catatan
Intravena	Tidak melalui absorpsi Efek cepat	Keadaan gawat darurat Dapat dititirasi Cocok untuk volume besar atau zat iritatif	Risiko efek samping meningkat Tidak cocok untuk larutan benninyak atau zat yang sukar larut
Subkutan	Cepat bila dengan larutan akua, Lambat bila dengan preparat <i>repository</i>	Cocok untuk suspensi tidak larut dan untuk implantasi <i>pellet</i>	Tidak cocok untuk volume besar Dapat menimbulkan iritasi dan nekrosis
Intramuskuler	Cepat, bila dengan lantan akua, lambas bila dengan preparat <i>repository</i>	Cocok untuk volume sedang, pelarut minyak dan zat yang iritatif	Tidak dianjurkan bila diterapi anti-koagulan Dapat mengganggu interpretasi up diagnostik (mis. kreatin kinase)
Oral	Bervariasi tergantung pada berbagai faktor	Menyenangkan, mudah, murah dan aman	Membutuhkan kooperasi pasien Avalabilitas <i>erratic</i> , tidak sempurna, karena obat sukar larut, sukar diabsorpsi, tidak stabil mengalami <i>first pass effect</i> , dll.

- Dosis dan frekuensi pemberian :

Hal ini menyangkut berapa banyak dan berapa kali obat akan diberikan agar tercapai kadar yang adekuat untuk efek terapi yang optimal. Keputusan berapa besarnya dosis yang akan diberikan tergantung path :

- Besarnya obat yang akan diberikan pada waktu tertentu
- Jalur pemberian
- Waktu antara tiap dosis
- Waktu di mana pemberian obat akan diteruskan

Pola pemberian berdasarkan prinsip farmakokinetik terbagi atas : (a) terus-menerus lewat cairan infus (atau cara lain yang menyebabkan pelepasan obat dengan kecepatan yang tetap, misal sediaan lepas lambat) dan (b) secara seri dengan jangka waktu pemberian tertentu dan dosis yang sama.

Beberapa macam dosis⁽³⁾ :

Loading dose : dosis ini diberikan bila diinginkan kadar tunak yang cepat terutama untuk obat-obat dengan waktu paruh yang panjang. Secara teori jumlah obat yang dibutuhkan untuk mencapai kadar tunak di plasma adalah jumlah obat yang harus ada di tubuh pada waktu keadaan kadar tunak tercapai (path pemberian secara berseri jumlahnya adalah nilai rata-rata dari konsentrasi).

$$\begin{aligned} \text{Loading dose} &= \text{jumlah obat di tubuh pada keadaan tunak} \\ &= C_{p,ss} \times Vd \end{aligned}$$

Keterangan : $C_{p,ss}$ = Kadar obat tunak dalam plasma
 V_d = volume distribusi

Dosis penunjang (*Maintenance dose*) : merupakan dosis yang diberikan agar keadaan tunak terpelihara. Untuk memelihara kadar tunak ini harus diketahui kecepatan ekskresi obat sehingga ada keseimbangan antara obat yang masuk dan obat yang keluar.

- *Lama pemberian :*

Lamanya pemberian suatu obat tergantung patofisiologi dan perjalanan penyakit serta tujuan pengobatan itu sendiri. Lamanya pengobatan untuk tifus abdominalis minimal dua minggu, untuk epilepsi minimal sampai dua tahun penderita bebas kejang, antibiotika minimal lima hari. Pengobatan untuk profilaksi berbeda dengan eradikasi.

5. Komunikasi, Informasi dan Edukasi

Meskipun diagnosis dan rencana terapi serta obat yang dipilih sudah tepat namun seringkali pengobatan gagal karena faktor komunikasi antara dokter dan pasien tidak terbina dengan baik. Dokter harus menjelaskan kepada pasien tentang penyakit yang dideritanya, prognosis maupun langkah terapi yang akan diambil dengan sebijaaksana mungkin, dengan melihat situasi dan kondisi mental psikologis penderita maupun keluarganya. Ia juga harus bersedia menjawab pertanyaan-pertanyaan yang diajukan oleh pasien berkenaan dengan penyakit dan terapi yang akan dijalankannya.

Hal-hal yang perlu diinformasikan yang berkenaan dengan pengobatan ialah :

- Cara pemakaian dan dosis obat, termasuk hal-hal seperti obat diminum sebelum atau sesudah makan, dihisap (*chew*), dioleskan dengan tipis, dan lain-lain.
- Efek samping yang mungkin timbul, misalnya mengantuk, mual, gatal atau timbul kemerahan (*skin rash*), dan lain-lain. Perlu juga diberitahukan tindakan terhadap efek samping yang timbul, kalau perlu cepat melapor ke pada dokter atau fasilitas kesehatan terdekat.
- Pasien perlu diberitahu bahwa obat tidak boleh diberikan kepada orang lain (anak, keluarga atau tetangga) meskipun mungkin gejala atau penyakitnya mirip dengan penderita.

Obat harus disimpan dengan baik agar terhindar dari pemakaian talc sengaja atau sengaja oleh orang lain.

6. Evaluasi

- *Efek terapi :*

Tindakan ini merupakan hal yang penting dalam rangka menilai keberhasilan atau kegagalan tindakan terapi yang diberikan; yang perlu dinilai pertama-tama apakah ada perubahan keadaan penyakit atau kelainan yang bermakna pada penderita baik secara klinis maupun laboratoris. Kalau ada, apakah pengobatan diteruskan atau dihentikan?

- *Efek samping :*

Apakah ada efek samping yang timbul, dan bila timbul apakah berbahaya? Apakah perlu dipikirkan penghentian atau penggantian obat?

Dengan mengetahui efek-efek lain selain dari efek terapi dari obat yang diberikan, kita dapat mengantisipasi apabila efek

efek tersebut membahayakan pasien; misalnya efek hipokalemia yang disebabkan oleh diuretik dapat mempengaruhi kerja listrik jantung terlebih bila bersamaan pemakaiannya dengan digitalis.

- *Pemantauan Kadar Obat (Therapeutic Drug Monitoring) :*

Untuk obat dengan Indeks Terapeutik yang sempit, pemakaian yang lama, adanya gangguan organ-organ pemetabolisme dan ekskresi, kadar optimal harus tetap dipertahankan agar terhindar dari gejala keracunan dan agar ada korelasi yang kuat antara konsentrasi obat dalam darah dengan respons terapi yang terjadi.

- *Menghentikan pemberian :*

Kapan dan bagaimana cara penghentian obat juga merupakan salah satu hal yang penting untuk menghindarkan pasien dari bahaya keracunan akibat pemaparan tubuh dengan obat serta dari pengeluaran biaya pengobatan yang berlebihan; misalnya penghentian kortikosteroid dilakukan secara berangsur-angsur (*tapering-off*), antibiotika minimal diberikan selama lima hari, dan lain-lain.

- *Penggantian terapi :*

Biasanya dilakukan bila efek terapi yang diharapkan tidak terjadi atau terjadi reaksi efek samping obat yang tidak dapat ditoleransi lagi oleh pasien. Keputusan penggantian terapi ini tidak sederhana karena mempertimbangkan berbagai faktor, a.l. *wash-out period* dari obat yang akan diganti, adanya fenomena resistensi silang, toleransi silang, (*cross-resistance*, *cross-tolerance*) dari obat yang sejenis atau sekelas.

Selain pertanyaan-pertanyaan di atas, pengetahuan (*knowledge*), penilaian (*judgement*), keahlian (*skill*), kebijaksanaan (*wisdom*) dan rasa tanggung jawab (*responsibility*) juga harus menyertai setiap keputusan terapi yang akan diambil oleh seorang dokter.

PEMILIHAN PENGOBATAN SECARA RASIONAL

Dasar ideal dalam pemilihan obat adalah rasional serta efeknya yang telah teruji secara klinis, namun dalam kenyataan hal ini tidak selamanya mudah dilaksanakan. Pemilihan pengobatan secara rasional didasarkan pada :

1. Diagnosis yang tepat.
2. Data (anamnesis, gejala dan tanda klinis, pemeriksaan penunjang lainnya dan laboratorium) yang cukup dan akurat dihubungkan dengan patofisiologi penyakit.
3. Pengetahuan tentang farmakologi dan biokimiawi dari obat dan metabolitnya serta sifat farmakokinetik obat tersebut baik pada orang sehat atau sakit.
4. Kemampuan untuk menterjemahkan pengetahuan di atas dengan situasi klinis yang dihadapi.
5. Prakiraan efek obat yang terjadi berhubungan dengan patofisiologi dan farmakologi obat.
6. Perencanaan melakukan pengukuran-pengukuran untuk memantau efikasi dan efek samping yang mungkin terjadi.

Meskipun langkah-langkah di atas tampaknya bertele-tele namun apabila prinsip-prinsip ini telah dipahami dan dipraktikkan secara terus menerus maka proses tersebut akan berjalan dengan sendirinya.

MASALAH-MASALAH DALAM PEMAKAIAN OBAT

Setelah mempertimbangkan faktor-faktor di atas masalah-masalah lain yang turut mempengaruhi keberhasilan terapi ialah faktor psiko-sosial-ekonomi dari pasien. Pada pasien-pasien psikiatrik atau lanjut usia dan pemakaian yang lama, masalah *compliance* yaitu kepatuhan dan keajegan pemakaian obat oleh pasien merupakan salah satu faktor yang dapat menentukan kegagalan maupun keberhasilan terapi. Faktor *non-compliance* dapat terjadi karena⁽⁴⁾ :

1. Penyakit : psikiatrik atau depresi
2. Dosis dan aturan pemakaian :
 - rumit, lebih dari dua macam obat dan pemakaian misalnya ada yang dimakan 3 kali 1/2 tablet, ada yang dihisap, dioleskan, dan lain-lain.
 - pemakaian yang lama, misalnya antihipertensi, anti-epilepsi.
3. Pengadaan obat yang sulit didapat karena jarang, mahal, dan lain-lain.
4. Hubungan dokter-pasien yang tidak harmonis sehingga pasien tidak mengacuhkan petunjuk pengobatan dari dokter.
5. Pasien :
 - ketidakpercayaan pasien pada upaya pengobatan
 - lingkungan dan suasana yang tidak mendukung
6. Efek samping obat, misalnya efek sedasi karena antihistamin atau efek mual karena sulfas ferosus, dan lain-lain.

Dari segi ekonomi, pembelian obat yang tidak lengkap karena harga yang tidak terjangkau dapat juga mempengaruhi keberhasilan terapi. Di daerah perifer seringkali ketersediaan baik dari segi jumlah maupun ragam obat sangat terbatas sehingga dokter terpaksa memberikan pengobatan yang kurang adekuat.

Masalah lain ialah interaksi obat, lebih-lebih bila dokter terpaksa memberikan , polifarmasi dan reaksi idiosinkrasi yang dapat terjadi secara tak terduga. Meskipun pemilihan dari setiap jenis obat telah dilakukan secara rasional namun bila diberikan secara bersama-sama dapat saja timbul interaksi yang bisa mengurangi efek farmakologis obat atau bahkan berakibat fatal bagi penderita.

PENUTUP

Penyakit merupakan suatu keadaan yang dinamis, ia bukan hanya suatu diagnosis yang berasal dari sekian banyak kumpulan gejala dan tanda namun suatu hasil interaksi dari berbagai hal yang kompleks sehingga perlu pendekatan yang tidak terpaku hanya pada diagnosis saja. Setiap saat perlu dilakukan penilaian ulang atas perubahan-perubahan yang terjadi (hasil laboratorium, perjalanan penyakit, tanda-tanda klinis) serta terhadap terapi yang diberikan. Proses keputusan terapi merupakan bagian dari proses *problem solving cycle*, sehingga setiap hasil atau efek atau masalah yang terjadi akibat keputusan tersebut harus dikaji ulang kembali dan dibuat keputusan-keputusan baru guna mendapatkan hasil yang maksimal.

KEPUSTAKAAN

1. Peck CC. Qualitative Aspects of Therapeutic Decision Making in Clinical Pharmacology, 2nd ed., Memun LK, Morelli HE (Eds.). New York: Macmillan Publ Co., Inc., 1978, 1063-83.
2. Reid LJ, Rubin PC, Whiting B. Lecture Notes on Clinical Pharmacology 2nd ed., Oxford: Blackwell Scient Publ, 1985, 279-85.
3. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. Dalam: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Gilman, A.G. dick, (Eds.) edisi 8, New York: Maxwell Macmillan International Ed. 1991.
4. Laurence DR, Bennet PM. Clinical Pharmacology, 6th ed., Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1987, 1-29.
5. Benet LZ. Pharmacokinetics: L absorption, distribution, and excretion. Dalam: Basic & Clinical Pharmacology, Katzung BG. (Ed.) edisi 3, Norwalk: Appleton Lange, 1987, hal 23-35.

LAMPIRAN

