

STUDI FARMAKOVIGILAN PENGOBATAN ASMA PADA PASIEN RAWAT INAP DI SUATU RUMAH SAKIT DI BOJONEGORO

Submitted : 31 Maret 2015

Edited : 10 Mei 2015

Accepted : 20 Mei 2015

Amelia Lorensia¹, Ratna Ayu Amalia²

¹Pengajar Famasi Klinis, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya

²Mahasiswa Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya
E-mail : amelia.lorensia@gmail.com

ABSTRACT

Background: Asthma is a respiratory disease with a large enough number of prevalence in the world. Asthma treatment in hospital needs serious monitoring because of the risk to patient safety and increase the cost of treatment. One attempt to reduce the incidence of unwanted is the pharmacovigilance studies to improve patient safety.

Purpose: to determine safety in terms of adverse drug reactions (ADR) and drug interactions of the treatment of inpatient asthmatic patients in a hospital.

Methods: This is a non-experimental study with sampling using purposive sampling. Then the data were obtained from medical records were analyzed ADRs and drug interactions that occur using the library and shown descriptively.

Results: The study sample as many as 43 people. The results showed there were 56 cases of ADRs on asthma medications, especially the use of nebulized salbutamol (57.14%). While the incidence of asthma therapy drug interactions there were 10 cases and the highest is aminophylline with salbutamol (14.29%).

Conclusion: Treatment of asthma need to get to the ADR incidence and risk of drug interactions. Incidence of ADRs and drug interactions at most of the use of salbutamol which is relatively safe preference. This still needs to be done further research.

Keywords: asthma, adverse drug reactions, drug interaction, pharmacovigilance

PENDAHULUAN

Asma adalah penyakit heterogen dengan inflamasi kronik pada saluran napas yang melibatkan sel inflamasi didalamnya, yang akan merespon suatu trigger secara berlebih sehingga menimbulkan gejala episodik seperti mengi, sesak napas, rasa tertekan di dada, dan batuk (terutama pada pagi dan malam hari).¹ Perburukan episode asma yang dikenal dengan eksaserbasi asma,¹ merupakan penyebab terbesar pasien masuk ke UGD, dan kejadiannya di Amerika mencapai 67 dari 10,000 pada tahun 2002.²

Asma sebenarnya merupakan masalah kesehatan yang sangat umum diseluruh dunia. Studi dari *Global Burden of Disease (GBD)* 2010 merupakan usaha terbaru dan terbesar untuk menggambarkan distribusi global dan penyebab dari faktor risiko kesehatan yang tinggi, termasuk asma. Berdasarkan studi tersebut, mayoritas dari *disability-adjusted life years (DALYs)* akibat asma telah meningkat dari tahun sehat yang hilang akibat kecacatan (*years lived with a disability*

/YLD), dan asma menduduki peringkat ke-14 di dunia berdasarkan pengukuran YLD dan peringkat ke-28 di dunia ketika diukur dengan DALY.³ Kejadian asma di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan 2-5% penduduk Indonesia menderita asma.⁴

Beberapa cara perlu dilakukan dalam menangani asma. Gejala asma memerlukan pengobatan yang bertujuan untuk meminimalkan gejala kronis yang mengganggu aktifitas normal, mencegah eksaserbasi berulang, meminimalkan perujukannya ke rumah sakit, dan untuk mempertahankan fungsi normal paru.⁵ Oleh karena itu dalam penanganan terapi harus memperhatikan keamanan pengobatan, potensi *adverse drug reaction (ADR)* dan biaya pengobatan untuk mencapai tujuan.¹ Kejadian atau kemungkinan kejadian *adverse event* yang melibatkan terapi baik bersifat aktual atau potensial dapat mengganggu hasil akhir suatu terapi, salah satunya adalah ADR atau reaksi obat

yang tidak diinginkan.⁶ Salah satu usaha untuk mengurangi kejadian yang tidak diinginkan adalah dengan studi farmakovigilans, yang oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) telah dicanangkan dalam peraturan Kepala BPOM RI nomor HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011, untuk menerapkan farmakovigilans yang merupakan kegiatan tentang pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan ADR atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat.⁷ Tujuan farmakovigilans adalah untuk meningkatkan keamanan dan keselamatan pasien terkait pengobatan yang didapatnya, dari kemungkinan kejadian ADR, yang bersifat individual.⁸ ADR adalah respon terhadap obat yang berbahaya dan tidak sengaja dan yang terjadi pada dosis yang digunakan dalam manusia untuk profilaksis, diagnosis atau terapi, termasuk kegagalan terapeutik. Kejadian ADR juga sangat berkaitan dengan kemungkinan adanya interaksi obat, karena penggunaan beberapa obat secara bersamaan sehingga satu obat dapat mempengaruhi kadar obat lain di dalam darah.⁸

BAHAN DAN METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan retrospektif (non-eksperimental). Penelitian ini menganalisis farmakovigilans yang meliputi ADR dan interaksi obat yang terjadi pada pasien asma usia dewasa rawat inap di suatu rumah sakit di Bojonegoro, Jawa Timur, selama periode Januari 2013 sampai dengan Januari 2014. Sebagai bahan penelitian adalah data rekam medik pasien asma yang menjalani rawat inap di rumah sakit tersebut. Variabel dalam penelitian ini terdiri dari variabel bebas dan variabel tergantung. Variabel bebas meliputi: jenis pengobatan yang didapat pasien selama menjalani rawat inap di rumah sakit. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kejadian ADR yang bersifat aktual dan potensial, dan interaksi obat.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien asma dewasa yang menjalani rawat inap di suatu rumah sakit dalam rentang waktu Januari 2013 sampai dengan Januari 2014. Sedangkan sampel penelitian bagian dari populasi yang memenuhi

Masalah terkait obat pada pengobatan asma sudah pernah diteliti sebelumnya, seperti penggunaan teofilin yang merupakan obat dengan rentang terapi sempit sehingga berisiko menyebabkan ADR,⁹ penggunaan beta-2 agonis aksi panjang (*long-acting beta-2 agonist*) tunggal yang diduga memperparah eksaserbasi asma,¹⁰ serta ADR kortikosteroid inhalasi berupa kandidiasis orofaringeal yang sering muncul karena penggunaan yang tidak tepat atau dosis penggunaan yang tinggi dan dapat menyebabkan komplikasi asma,¹¹ tetapi penelitian yang lebih luas pada masyarakat di Indonesia belum diteliti secara luas. Oleh karena itu, perlu dikaji lebih lanjut terkait dengan ADR dan interaksi obat sehingga melalui penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai studi farmakovigilans (keamanan pengobatan) pasien asma. Tujuan penelitian ini adalah menganalisa kejadian ADR kategori aktual atau potensial yang terjadi pada pengobatan asma dari pasien asma dewasa yang menjalani rawat inap di suatu rumah sakit di Bojonegoro, Jawa Timur.

kriteria eksklusi dan inklusi, dengan pengambilan sampel secara *purposive sampling* (non-random sampling). Kriteria inklusi yaitu pasien asma berusia dewasa (≥ 18 tahun),¹² dan kriteria eksklusi terdiri dari: pasien dengan gangguan ginjal kronis dan pasien dengan gangguan hati, karena dapat mempengaruhi respon terapi. Besar sampel penelitian deskriptif yaitu: n (besar sampel) = $N/(1+Ne^2)$,¹³ dengan N =besar populasi, e =tingkat presisi (0,05), sehingga jumlah sampel minimum sampel penelitian adalah 39 orang.

Metode pengambilan data dilakukan melalui analisa dari data rekam medis pasien. Setelah data dikumpulkan, selanjutnya data kejadian ADR dinilai berdasarkan pustaka dari *british National Formulary* (BNF) edisi 66 (BNF, 2014) dan *Drug Information Handbook* (DIH) 2014.¹⁴ Kemudian probabilitas kejadian ADR dinilai dengan *naranjo scale* (Tabel 1).¹⁵

Tabel 1. Naranjo Scale¹⁵

Kriteria Identifikasi	Ya	Tidak	N/A
Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa ?	1	0	0
Apakah efek samping obat terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai ?	2	-1	0
Apakah efek samping obat membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan ?	1	0	0
Apakah efek samping obat terjadi berulang setelah obat diberikan kembali ?	1	0	0
Apakah ada alternative penyebab yang dapat menjelaskan yang kemungkinan terjadinya efek samping obat ?	-1	2	0
Apakah efek samping obat muncul kembali ketika plasebo diberikan ?	-1	1	0
Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik ?	1	0	0
Apakah efek samping obat bertambah parah ketika dosis obat ditingkatkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya?	2	-1	0
Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya?	1	0	0
Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang obyektif ?	1	0	0

Keterangan: N/A : *not available* (tidak dapat diterapkan ada situasi tersebut/tidak diketahui). Penafsiran nilai total: >9 (pasti ADRs), 5–8 (kemungkinan besar ADRs), 1–4 (kemungkinan ADRs), 0 (bukan ADRs)

Sedangkan interaksi obat dinilai menggunakan pustaka *Stocley's Drug Interaction* (2008)¹⁶ dan kemudian dinilai probabilitasnya

menggunakan *drug interaction probability scale*(DIPS)(Tabel 2) .^{17,18}

Tabel 2. DIPS Modifikasi¹⁸

Kriteria Identifikasi	Ya	Tidak	N/A
Apakah telah ada laporan terpercaya dari interaksi tersebut sebelumnya pada manusia?	1	0	0
Apakah interaksi diamati secara terus-menerus dengan sifat interaktif yang diketahui dari obat presipitan?	1	-1	0
Apakah interaksi diamati secara terus-menerus dengan sifat interaktif yang diketahui dari obat objek?	1	0	0
Apakah kejadian tersebut terjadi secara konsisten dengan perjalanan waktu yang diketahui atau yang masuk akal dari interaksi (onset dan / atau <i>offset</i>) ?	1	0	0
Apakah interaksi terjadi pada <i>dechallenge</i> dari obat presipitan dengan tidak ada perubahan pada obat objek? (Jika tidak ada <i>dechallenge</i> , pilih N/A dan lanjutkan ke nomor 6)	1	-2	0
Apakah interaksi muncul kembali ketika obat presipitan diberikan kembali bersama dengan obat objek?	2	1	0
Apakah ada penyebab alternatif lain dari kejadian tersebut?	-1	1	0
Apakah obat objek terdeteksi dalam darah atau cairan lain dalam konsentrasi yang konsisen dengan interaksi yang ditujukan?	1	0	0
Apakah interaksi obat dikonfirmasi oleh bukti yang obyektif sesuai dengan efek pada obat (selain konsentrasi obat dari pertanyaan sebelumnya (nomor 8))?	1	0	0
Apakah interaksi lebih besar ketika dosis obat presipitan ditingkatkan atau diturunkan ketika dosis obat presipitan diturunkan?	1	-1	0

Keterangan: N/A : *not available* (tidak dapat diterapkan ada situasi tersebut/tidak diketahui). Penafsiran nilai total: >8 (pastiinteraksi obat), 5–8 (kemungkinan besar interaksi obat), 2–4 (kemungkinan interaksi obat), <2 (bukaninteraksi obat)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien asma yang ada di rumah sakit tersebut sebanyak 52 orang yang terdiri dari 9 orang pasien usia anak-anak dan 43 orang usia dewasa. Berdasarkan data rekam medik, pasien asma dewasa sebanyak 43 orang, semuanya

memenuhi dalam kriteria pengambilan sampel pada penelitian ini, sehingga besar sampel penelitian sebanyak 43 orang. Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Karakteristik Sampel Penelitian

Klasifikasi	Keterangan	Jumlah (n=43)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	17	39,53
	Perempuan	26	60,47
Usia (Tahun)	20-24	9	20,93
	25-29	5	11,625
	30-34	3	6,98
	35-39	9	20,93
	40-44	12	27,91
	45-49	5	11,625
	0	16	37,21
Jumlah Kejadian ADR yang dialami Tiap Sampel Penelitian	1	10	23,26
	2	13	30,23
	3	1	2,33
	4	3	6,97
Jumlah Kejadian Interaksi Obat yang dialami Tiap Sampel Penelitian	0	33	76,74
	1	10	23,26

Penilaian analisa obat terhadap kejadian ADR dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Per Masing-Masing Golongan dan Jenis Obat Asma yang Didapat Pasien di Suatu Rumah Sakit

Golongan Obat Terapi Asma	Jenis Obat Terapi Asma	Jumlah Sampel Penelitian		Total
		Yang Mendapatkan Terapi	Yang Tidak Mendapatkan Terapi	
Metilsantin	Aminofilin oral	15 (34,88%)	28 (65,12%)	43
	Aminofilin intravena	36 (83,72%)	7 (16,28%)	43
Beta-2 agonis	Salbutamol oral	26 (60,47%)	17 (39,53%)	43
	Salbutamol nebulasi	35 (81,40%)	8 (18,60%)	43
	Terbutalin oral	1 (2,33%)	42 (97,67%)	43
	Terbutalin intravena	6 (13,95%)	37 (86,05%)	43
	Terbutalin nebulasi	6 (13,95%)	37 (86,05%)	43
	Dexametason oral	23 (53,49%)	20 (46,51%)	43
Kortikosteroid	Dexametason intravena	36 (83,72%)	7 (16,28%)	43
	Metilprednisolon oral	2 (4,65%)	41 (95,35%)	43
	Prednison oral	3 (6,98%)	40 (93,02%)	43

Aminofilin intravena merupakan salah satu obat terbanyak yang diterima oleh pasien, yaitu sebanyak 36 pasien (83,72%). Aminofilin merupakan turunan teofilin dengan penambahan *ethylenediamine* yang menjadi kompleks garam larut air. Teofilin/aminofilin memiliki rentang terapeutik sempit dan variasi sempit pada metabolisme hepatic dan klirens sehingga berisiko menyebabkan terjadinya ADR.¹⁹ Golongan metilxantin biasanya hanya digunakan sebagai terapi tambahan dalam manajemen asma apabila efektivitas terapi belum optimal, serta perannya dalam manajemen eksaserbasi asma masih kontroversial.¹ Di Indonesia, aminofilin/teofilin merupakan salah satu obat asma yang sering digunakan dalam penanganan eksaserbasi asma di rumah sakit. Bahkan aminofilin termasuk dalam daftar DOEN (Daftar Obat Essensial Nasional)

2013 berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 312/MENKES/SK/IX/2013 tentang Daftar Obat Essensial 2013.²⁰ Teofilin telah diklasifikasikan sebagai bronkodilator, namun penggunaannya pada asma di luar negeri telah berkurang karena tingginya frekuensi efek samping dan efektivitas relatif rendah serta lebih lambat.^{1,21} Bukti mengenai kejadian ADR dari teofilin dan aminofilin telah banyak diungkap,^{22,23,24,25,26} sehingga penggunaannya di luar negeri sudah ditinggalkan. Berbeda dengan kejadian ADR dari metilksantin pada sampel penelitian ini, yang relatif cukup sedikit, yaitu pada aminofilin oral menyebabkan sebanyak 1 kasus takikardi (6,67%), aminofilin intravena yang menyebabkan sebanyak 4 kasus takikardi dan 3 kasus sakit kepala (19,44%) (Tabel 5),

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) dari Obat Asma yang Didapat Pasien di Suatu Rumah Sakit

Golongan Obat Terapi Asma	Jenis Obat Terapi Asma	Prediksi Kejadian ADR	Jumlah Sampel Penelitian yang Mendapatkan Terapi			
			Yang mengalami ADR		Yang tidak mengalami ADR	Total
Metilksantin	Aminofilin oral	Takikardia	1	1 (6,67%)	14 (93,33%)	15
	Aminofilin intravena	Takikardia	4	7 (19,44%)	29 (80,56%)	36
		Sakit kepala	3			
Beta-2 agonis	Salbutamol oral	Takikardia	3	14 (53,85%)	12 (46,15%)	26
		Dada sakit	2			
		Hiper-/Hipotensi	5			
		Sakit kepala	2			
		Hipokalemia	1			
		Hiperglikemi	1			
		Salbutamol nebulasi	Takikardia			
	Dada sakit		3			
	Hiper-/Hipotensi		6			
	Sakit kepala		3			
	Hipokalemia		2			
	Hiperglikemi		2			
	Terbutalin oral		-	0 (0,00%)	1 (100%)	1
	Terbutalin intravena	Takikardia	1	2 (33,33%)	4 (66,67%)	6
Hiperglikemia		1				
Terbutalin nebulasi	Takikardia	1	3 (50,00%)	3 (50,00%)	6	
	Hiperglikemia	2				
Kortikostero id	Dexametason oral	Sakit kepala	2	2 (8,70%)	21 (91,30%)	23
	Dexametason intravena	Hipertensi	2	5 (13,89%)	31 (86,11%)	36
		Sakit kepala	1			
		Peningkatan enzim transaminase	2			

Metilprednisol on oral	Hipokalemia	1	1	(5,00%)	0	1	(50,00%)	2
Prednison oral	Sakit kepala	1	1	(33,33%)	2	2	(66,67%)	3

Keterangan:

ADR = *adverse drug reaction*

dengan nilai *naranjo scale* masing-masing adalah 3 (kemungkinan ADR) (Tabel 6).

Tabel 6. Distribusi Frekuensi Kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) dari Obat Asma yang Didapat Pasien di Suatu Rumah Sakit Berdasarkan *Naranjo Scale*

Golongan Obat Terapi Asma	Jenis Obat Terapi Asma	Prediksi Kejadian ADR	Jumlah Sampel Penelitian		Nilai <i>Naranjo Scale</i>		
			Yang mengalami ADR		Nilai total	Keterangan Nilai <i>Naranjo Scale</i>	
Metilsantin	Aminofilin oral	Takikardia	1	1	(6,67%)	3	Kemungkinan ADR
	Aminofilin intravena	Takikardia	4	7	(19,44%)	3	Kemungkinan ADR
		Sakit kepala	3			3	Kemungkinan ADR
Beta-2 agonis	Salbutamol oral	Takikardia	3	14	(53,85%)	3	Kemungkinan ADR
		Dada sakit	2			3	Kemungkinan ADR
		Hipertensi/ Hipotensi	5			4	Kemungkinan besar adalah ADR
		Sakit kepala	2			3	Kemungkinan ADR
		Hipokalemi a	1			4	Kemungkinan besar adalah ADR
		Hiperglike mi	1			3	Kemungkinan ADR
		Takikardia	4			3	Kemungkinan ADR
	Salbutamol nebulasi	Dada sakit	3	20	(57,14%)	3	Kemungkinan ADR
		Hipertensi/ Hipotensi	6			4	Kemungkinan besar adalah ADR
		Sakit kepala	3			3	Kemungkinan ADR
		Hipokalemi a	2			4	Kemungkinan besar adalah ADR
		Hiperglike mi	2			3	Kemungkinan ADR
	Terbutalin oral	-	-	0	(0,00%)	-	
	Terbutalin intravena	Takikardia	1	2	(33,33%)	3	Kemungkinan ADR
		Hiperglike	1			4	Kemungkinan

Kortikosteroid	Terbutalin nebulasi	mia				besar adalah ADR
		Takikardia	1	3 (50,00%)	4	Kemungkinan besar adalah ADR
		Hiperglikemia	2		3	Kemungkinan ADR
	Dexametason oral	Sakit kepala	2	2 (8,70%)	3	Kemungkinan besar adalah ADR
	Dexametason intravena	Hipertensi	2		4	Kemungkinan besar adalah ADR
		Sakit kepala	1	5 (13,89%)	3	Kemungkinan ADR
		Peningkatan enzim transaminase	2		4	Kemungkinan besar adalah ADR
	Metilprednisolon oral	Hipokalemi	1	1 (5,00%)	4	Kemungkinan besar adalah ADR
	Prednison oral	Sakit kepala	1		3	Kemungkinan ADR

Keterangan:

ADR = *adverse drug reaction*

Kortikosteroid dexametason juga merupakan obat dalam terapi asma yang paling banyak digunakan, yaitu sebanyak 36 pasien (83,72%) (**Tabel 4**). Kejadian ADR pada penggunaan dexametason relatif kecil, yaitu hanya sebesar 5 kasus (13,89%) dan 36 pasien yang menggunakannya (**Tabel 5**), terdiri dari 2 kasus hipertensi dengan nilai *naranjo scale* 4 (kemungkinan besar ADR), 1 kasus sakit kepala dengan nilai *naranjo scale* 3 (kemungkinan ADR), dan 2 kasus peningkatan enzim transaminase dengan nilai *naranjo scale* 4 (kemungkinan besar ADR) (**Tabel 6**).

Salbutamol nebulasi adalah terapi yang banyak digunakan sampel penelitian yaitu sebanyak 35 orang (81,40%) (**Tabel 4**). Salbutamol merupakan bronkodilator yang termasuk golongan beta-2 agonis aksi cepat (*short acting beta-2 agonist* / SABA), yang merupakan pilihan wajib dalam menejemen eksaserbasi asma.^{1,27} Menurut penelitian di luar negeri, penggunaan salbutamol untuk pengobatan asma tergolong aman dan kejadian ADR juga relatif ringan.¹ Namun pada penelitian ini, menunjukkan hasil berbeda karena dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa presentase yang paling banyak mengalami ADR adalah pada penggunaan salbutamol nebulasi yaitu sebesar 57,14% (**Tabel 5**). Sebagian besar pasien yang menggunakan salbutamol nebulasi mengalami ADR sebanyak 20

kasus ADR (57,14%), yang terdiri dari 4 kasus takikardi, 3 kasus dada terasa sakit, 6 kasus hipertensi dan hipotensi, 3 kasus sakit kepala, 2 kasus hipokalemia, dan 2 kasus hiperglikemia (**Tabel 5**). Pada penggunaan salbutamol nebulasi kejadian ADR termasuk dalam *naranjo scale* dalam nilai total 3 (kemungkinan ADR) dan nilai total 4 (kemungkinan besar ADR) (**Tabel 6**). Salbutamol oral juga relatif cukup banyak digunakan oleh sampel penelitian, yaitu sebanyak 26 pasien (**Tabel 4**). Pemberian nebulasi umumnya lebih disukai daripada oral (sistemik), karena lebih bersifat lokal yang membutuhkan dosis lebih kecil sehingga kejadian ADR juga relatif lebih kecil.¹ Menurut *Cochrane systematic review*, tidak ada bukti yang mendukung penggunaan intravena beta-2 agonis, walaupun dalam kondisi tingkat keparahan asma akut parah.²⁸ Penggunaan salbutamol oral mengalami ADR sebanyak 14 kasus ADR (53,85%), yang terdiri dari 4 kasus takikardi, 2 kasus dada terasa sakit, 5 kasus hipertensi dan hipotensi, 2 kasus sakit kepala, 1 kasus hipokalemia, dan 1 kasus hiperglikemia (**Tabel 5**). Pada penggunaan salbutamol oral, kejadian ADR termasuk dalam *naranjo scale* dalam nilai total 3 (kemungkinan ADR) dan nilai total 4 (kemungkinan besar ADR) (**Tabel 6**).

Kejadian ADR pada hasil penelitian banyak menunjukkan perbedaan dengan hasil penelitian sebelum-sebelumnya. Hal ini dapat dikarenakan

efek suatu obat bersifat individual dan dipengaruhi faktor genetik yang menyebabkan respons yang berbeda terhadap terapi asma,²⁹ diperkirakan genetik berkontribusi pada rentang antara 20-95% untuk obat yang berbeda.³⁰ Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait farmakogenomik untuk mengetahui efek

suatu obat yang dipengaruhi oleh genetik, karena respons obat dapat ditentukan oleh hubungan antara genotip.

Kombinasi terapi asma yang paling banyak digunakan adalah salbutamol dan dexamethasone, sebanyak 38 pasien (88,37%) (**Tabel 7**).

Tabel 7. Distribusi Frekuensi Kombinasi Golongan dan Jenis Obat Asma yang Didapat Pasien di Suatu Rumah Sakit

Golongan Obat Terapi Asma	Jenis Obat Terapi Asma	Jumlah Sampel Penelitian		Total
		Yang Mendapatkan Terapi	Yang Tidak Mendapatkan Terapi	
Metilsantin : Beta-2 agonis	Aminofilin + Salbutamol	35 (81,39%)	8 (18,60%)	43
	Aminofilin + Terbutalin	10 (23,26%)	33 (76,74%)	43
Beta-2 agonis + Kortikosteroid	Salbutamol + Prednison	3 (6,977%)	40 (93,02%)	43
	Salbutamol + Methylprednisolon	2 (4,65%)	41 (95,35%)	43
	Salbutamol + Dexametason	38 (88,37%)	5 (11,63%)	43

Kombinasi ini biasanya digunakan untuk pengobatan asma tingkat ringan/ sedang yang belum memberikan respon optimal dengan pengobatan salbutamol tunggal, atau pada tingkat eksaserbasi asma yang parah.¹ Namun pada

kombinasi ini, kejadian yang diprediksi merupakan interaksi obat hanya terjadi pada satu kasus saja yaitu berupa hipokalemia (2,63%) (**Tabel 8**),

Tabel 8. Distribusi Frekuensi Kejadian Interaksi Obat dari Obat Asma yang Didapat Pasien di Suatu Rumah Sakit

Golongan Obat Terapi Asma	Jenis Obat Terapi Asma	Prediksi Kejadian Interaksi Obat	Jumlah Sampel Penelitian yang Mendapatkan Terapi			Total
			Yang Mengalami Interaksi Obat		Yang tidak Mengalami Interaksi Obat	
Metilsantin + Beta-2 agonis	Aminofilin + Salbutamol	Hipokalemi a	1	5 (14,29%)	30 (85,71%)	35
		Takikardia	4			
	Aminofilin + Terbutalin	Hiperglikemia	1	3 (30,00%)	7 (70,00%)	10
		Takikardia	2			
Beta-2 agonis + Kortikosteroid	Salbutamol + Prednison	-	-	0 (0,00%)	3 (100%)	3
	Salbutamol + Methylprednisolon	Hipokalemi a	1	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2
	Salbutamol + Dexametason	Hipokalemi a	1	1 (2,63%)	37 (97,37%)	38

dengan nilai DIPS adalah 4 yang berarti kemungkinan besar merupakan interaksi obat (**Tabel 9**).

Tabel 9. Distribusi Frekuensi Kejadian Interaksi Obat Antar Obat Asma yang Didapat Pasien di Suatu Rumah Sakit Berdasarkan DIPS

Golongan Obat Terapi Asma	Jenis Obat Terapi Asma	Prediksi Kejadian Interaksi Obat	Jumlah Sampel Penelitian		Nilai DIPS	
			Yang mengalami Interaksi Obat		Nilai total	Keterangan Nilai DIPS
Metilsantin + Beta-2 agonis	Aminofilin + Salbutamol	Hipokalemi a	1	5 (14,29%)	4	Kemungkinan besar interaksi obat
		Takikardia	4		3	Kemungkinan interaksi obat
	Aminofilin + Terbutalin	Hiperglikemia	1	3 (30,00%)	4	Kemungkinan besar interaksi obat
		Takikardia	2		3	Kemungkinan interaksi obat
Beta-2 agonis + Kortikosteroid	Salbutamol + Prednison	-	-	0 (0,00%)	-	-
	Salbutamol + Methylprednisolon	Hipokalemi a	1	1 (50,00%)	4	Kemungkinan besar interaksi obat
	Salbutamol + Dexametason	Hipokalemi a	1	1 (2,63%)	4	Kemungkinan besar interaksi obat

Kejadian interaksi obat paling banyak terjadi pada kombinasi aminofilin dan salbutamol, sebanyak 5 kasus (14,29%) dari 35 pasien yang menggunakannya (**Tabel 8**), berupa 1 kasus hipokalemi dengan nilai DIPS adalah 4 yang berarti kemungkinan besar merupakan interaksi obat (**Tabel 9**), dan 4 kasus takikardi dengan nilai DIPS adalah 3 yang berarti kemungkinan merupakan interaksi obat (**Tabel 9**). Ezeamuzie dan Shihab (2010)³¹ meneliti interaksi *in vitro* antara teofilin dan salbutamol pada produksi sitokin dari monosit manusia dan dibandingkan dengan interaksi yang serupa antara dexametason dan salbutamol. Salbutamol menghambat secara signifikan pelepasan dari TNF- α , tapi juga secara signifikan meningkatkan IL-6. Sedangkan teofilin dan dexametason menghambat kuat produksi dari kedua sitokin, sehingga kombinasi antara aminofilin+salbutamol atau aminofilin+dexametason secara teori akan

memberikan efek yang berlawanan, dimana pada salbutamol meningkatkan dalam penghambatan pelepasan TNF- α , dan teofilin menghambat efek peningkatan IL-6 dari salbutamol.

Keterbatasan penelitian ini adalah adanya keterbatasan data yang hanya didapatkan dari rekam medik, sehingga kejadian ADR berupa gejala klinis ada kemungkinan tidak terdokumentasi secara lengkap. Selain itu tingkat keparahan dari kejadian ADR juga tidak terdokumentasi secara lengkap. Penelitian ini menggunakan desain retrospektif sehingga prediksi ADR juga ada kemungkinan dipengaruhi faktor lain seperti kebiasaan merokok, gaya hidup, kepatuhan, dll.

Selain interaksi obat antar obat asma, ada satu kasus yang diduga terjadi secara aktual pada penggunaan aminofilin dan furosemide (**Tabel 10**),

Tabel 10. Distribusi Frekuensi Kejadian Interaksi Obat Antar Obat Asma dan Non-Asma yang Didapat Pasien di Suatu Rumah Sakit Berdasarkan DIPS

Golongan Obat Terapi Asma	Jenis Obat Terapi Asma	Prediksi Kejadian Interaksi Obat	Jumlah Sampel Penelitian		Nilai DIPS	
			Yang mengalami Interaksi Obat		Nilai total	Keterangan Nilai DIPS
Metilsantin + Diuretik	Aminofilin + Furosemide	Hipokalemi a	1	1 (2,33%)	4	Kemungkinan besar interaksi obat

yang keduanya sama-sama memiliki risiko ADR kejadian hipokalemia (Lexicomp, 2014),

sehingga meningkatkan risiko hipokalemia (Baxter, 2008).

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan obat asma juga dapat menyebabkan kejadian ADR dan bahkan kombinasi obat asma juga berisiko menyebabkan interaksi obat. Pengobatan salbutamol yang menurut pustaka relatif aman ternyata justru menunjukkan kejadian ADR yang lebih besar dibandingkan aminofilin, dan interaksi obat yang diduga bersifat aktual terbanyak adalah

pada penggunaan kombinasi aminofilin dan salbutamol. Hal ini perlu diteliti lebih lanjut, karena reaksi suatu obat bersifat individual, menggunakan desain studi penelitian yang berbeda dengan mengendalikan variabel-variabel penelitian yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management & Prevention (Update). 2014. Website: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf. Diakses 30 Oktober 2014
2. Lugogo NL, MacIntyre NR. Life-Threatening Asthma: Pathophysiology and Management. *Respiratory Care*. 2008 June;53(6):726-739
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease, Visualizations, GBD Arrow Diagram. 2013. Website: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-arrow-diagram>. Diakses 30 Oktober 2014
4. Oemiati R, Sihombing M, Qomariah. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Penyakit Asma di Indonesia. *Media Litbang Kesehatan*. 2010;20(1):41-49
5. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007. Website: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/pdf/TOC.pdf>. Diakses 30 Oktober 2014
6. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. PCNE Classification for Drug Related Problems. 2009. Website: http://www.pcne.org/upload/files/11_PCNE_classification_V6-2.pdf. Diakses 30 Oktober 2014
7. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011 Tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi. 2011
8. Food and Drug Administration. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions. 2014. Website: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm110632.htm>. Diakses 30 Oktober 2014
9. Ray A, Gulati K, Tyagi N, Vishnoi G, Lal D, Vijayan VK. Pharmacovigilance in respiratory medicine: An experience with theophylline. *Indian J Pharmacol*. 2008; 40(2): S206-207
10. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15-26
11. Kelly HW, Sorkness C. Asthma. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M. Editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 7th ed. 2008. McGrawHill. New York. US
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2011. Website: <http://www.cdc.gov/chronicdisease/overview/>. Diakses 30 Oktober 2014
13. Kasiulevicius V, Sapoka V, Filipaviciute R. Theory and Practice: Sample Size Calculation in Epidemiological Studies. *Gerontologija*. 2006; 7(4): 225-231
14. Joint Formulary Committee. *British National Formulary* 66. 2013
15. Badan POM RI. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) bagi Tenaga Kesehatan. 2012. Website: http://e-meso.pom.go.id/useruploads/files/reference/PEDOMAN%20MESO_NAKES.pdf. Diakses 30 Oktober 2014
16. Baxter K .ed. *Stockley's Drug Interactions*. Pharmaceutical Press. 2008

17. Horn J, Hansten PD. Drug Interaction: Insights and Observations: DIPS: A Tool to Evaluate Causation in Potential Drug Interactions. Pharmacy Times. 2007 Oct;48
18. ECPM. drug interaction probability scale (DIPS). 2013. Website: http://www.ecpm.ch/pharmaceutical_dictionary/230.html. Diakses 30 Oktober 2014
19. Shargel L, Wu-Pong S, Andrew BC. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 5th edition. 2004. McGraw-Hill, New York. US
20. Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 312/MENKES/SK/IX/2013 tentang Daftar Obat Essensial (DOEN). 2013
21. Xu YJ. Development of theophylline in treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2004 June;26(3):319-22
22. Hart SP. Should Aminophylline be Abandoned in the The Treatment of Acute Asthma in Adults?. Q J Med. 2000 Nov;93:761-765
23. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2000;4:CD002742
24. Fotinos C, Dodson S. Is there a role for theophylline in treating patients with asthma?. Family Practice Inquiries Network. 2002 Sept;51(9)
25. Makino S, Adachi M, Ohta K, Kihara N, Nakajima S, Nishima S, et al. A prospective survey on safety of sustained-release theophylline in treatment of asthma and COPD. Allergol Int. 2006 Dec;55(4):395-402
26. Tyagi N, Gulati K, Vijayan VK, Ray A. A Study to Monitor Adverse Drug Reactions in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Focus on Theophylline. The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences. 2008;50:199-202
27. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook. 2006. Website: http://www.nationalasthma.org.au/uploads/handbook/370-amh2006_web_5.pdf. Diakses 30 Oktober 2014
28. Cairns CB. Acute Asthma Exacerbations: Phenotypes and Management. Clinical in Chest Medicine. 2006 Mar;27:99-108
29. Tse SM, Tantisira K, Weiss ST. The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Asthma Therapy. Pharmacogenomics Journal. 2011 Dec;11(6):383-392
30. Fenech AG, Grech G. Pharmacogenetics: Where do we stand?. Journal of the Malta College of Pharmacy Practice. 2011;11:25-33
31. Ezeamuzie CI, Shihab PK. Interactions between Theophylline and Salbutamol on Cytokine Release in Human Monocytes. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2010 Apr;334(1):302-309