



Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik

MEKANISME REAKSI OBAT YANG MERUGIKAN

Andrey's Lecture Notes



- Reaksi obat yang merugikan (Edwards dan Aronson, 2000) : reaksi yang sangat merugikan atau tidak menyenangkan, yang dihasilkan dari intervensi yang terkait dengan penggunaan produk obat, **yang memprediksi bahaya dari administrasi masa depan dan jaminan pencegahan atau pengobatan spesifik, atau perubahan dosis rejimen, atau penarikan produk.**



—definition

Pentingnya

Peristiwa obat yang merugikan dikaitkan dengan peningkatan lama tinggal rumah sakit selama 2 hari, dan peningkatan biaya sekitar \$ 2500 per pasien (Bates et al., 1997; Classen et al., 1997).



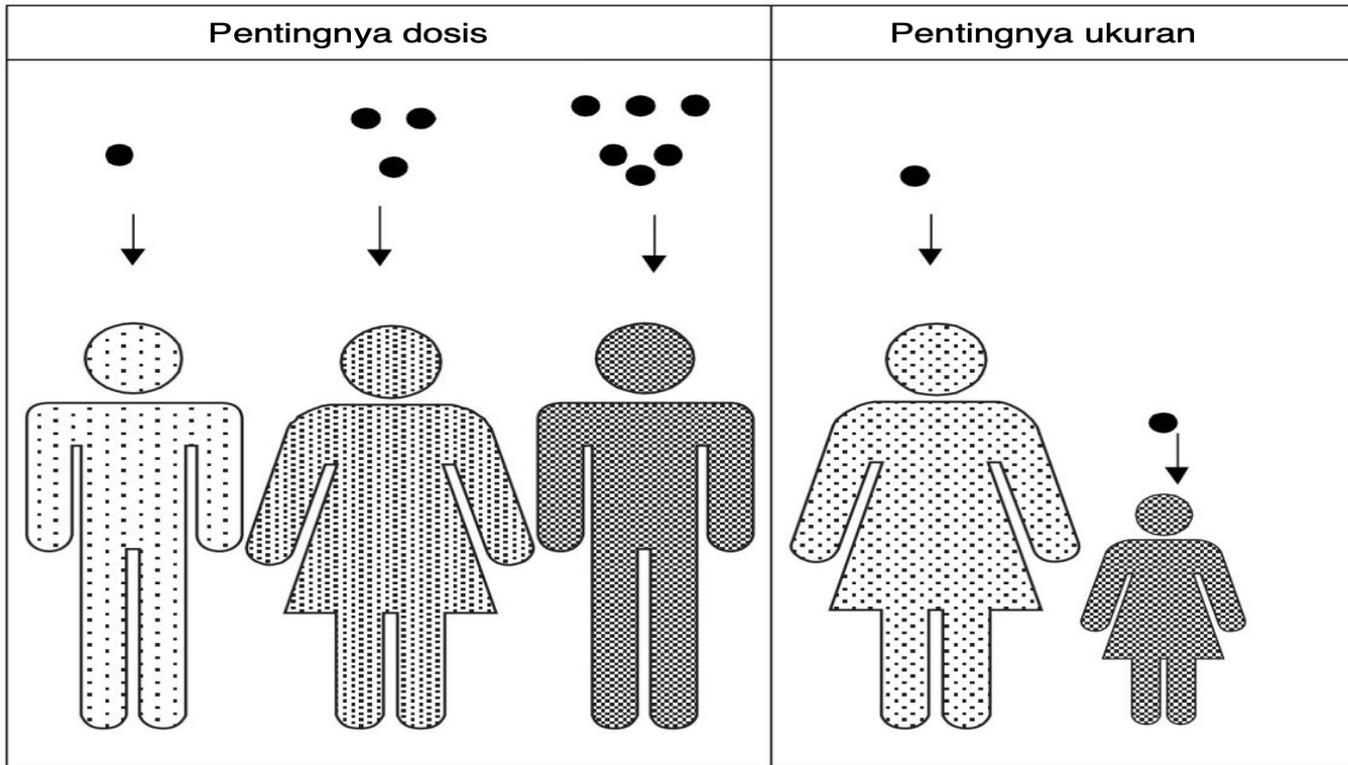
Efek langsung dan tidak langsung dari efek samping reaksi obat

- Menyebabkan masuk ke rumah sakit, atau kehadiran di perawatan utama
- Rawat inap rumah sakit yang rumit pada 10-20% kasus pasien
- Bertanggung jawab atas kematian, tertinggi yang keempat
- penyebab kematian tersering
- meningkatkan lama tinggal di rumah sakit
- Meningkatkan biaya perawatan pasien
- Beban ekonomi utama pada farmasi industri
- Mempengaruhi kualitas hidup pasien
- Menyebabkan pasien kehilangan kepercayaan pada dokter mereka
- Terjadinya toksisitas pada sebagian kecil pasien
- hindari penggunaan obat di sebagian besar pasien
- Meniru penyakit dan berakibat tidak perlu
- investigasi dan / atau menunda pengobatan

Anamnesis



- ✓ Gejala klinis serta waktu timbulnya gejala serta jarak timbul gejala dari paparan obat yang dicurigai.
- ✓ Kemungkinan onset timbulnya gejala :
 - a. **Immediate** (segera) timbul beberapa detik hingga 6 jam dari paparan, gejala : **anafilaksis, urtikaria, angioedem, dan bronkospasme.**
 - b. **Accelerated**, timbul antara 6-72 jam setelah paparan. Gejala : **urtikaria dan asma.**
 - c. **Delayed**, timbul gejala >72 jam setelah paparan. Gejala : **sindrom mukokutan (rash, dermatitis eksfoliatif) atau tipe hematologis (anemia, trombositopenia, dan neutropenia).**



Gambar 2.2. Pengaruh dosis dan ukuran tubuh pada respon. Untuk ukuran tubuh tertentu, dosis yang lebih besar menghasilkan efek yang lebih besar (kiri), dan untuk paparan tertentu, ukuran tubuh yang lebih kecil menerima efek yang lebih besar dan dosis yang lebih besar (kanan).

ADR TERKAIT DOSIS

Dose-related ADR?

No

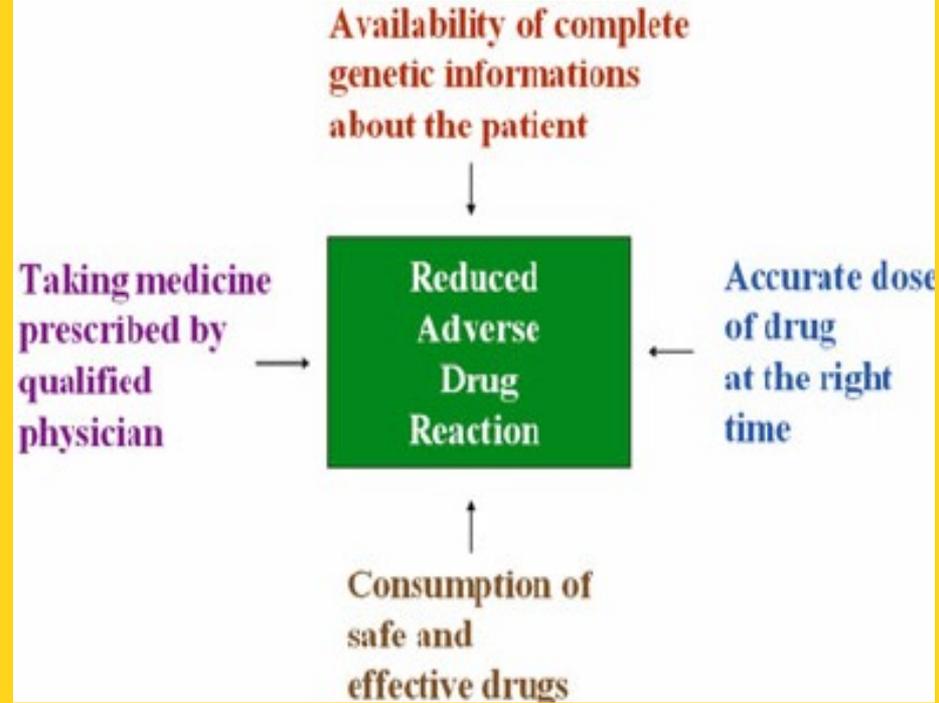
Yes

Stop the
medicine

Continue
medicine and
reduce dose

Continue
medicine and
manage ADR

Use non-drug
treatment or
different drug





skoring Naranjo yang digunakan untuk mengetahui ADR

Untuk menilai reaksi obat yang merugikan, harap jawab pertanyaan berikut dan berikan skor yang sesuai

Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak tahu	Skor
1. Apakah ada laporan konklusif sebelumnya tentang reaksi ini?	+1	0	0	
Apakah efek samping muncul setelah obat yang dicurigai diberikan?	+2	-1	0	
Apakah reaksi merugikan membaik ketika obat dihentikan atau antagonis spesifik diberikan?	+1	0	0	
Apakah reaksi merugikan muncul kembali ketika obat diberikan kembali?	+2	-1	0	
Apakah ada penyebab alternatif (obat lain) yang dapat dengan sendirinya menyebabkan reaksi tersebut?	-1	+2	0	
Apakah reaksi muncul kembali ketika plasebo diberikan?	-1	+1	0	
Apakah obat terdeteksi dalam darah (atau cairan lain) dalam konsentrasi yang diketahui beracun?	+1	0	0	
Apakah reaksi lebih parah bila dosis dinaikkan, atau lebih ringan bila dosis diturunkan?	+1	0	0	
Apakah pasien memiliki reaksi yang sama terhadap obat yang sama atau serupa pada paparan sebelumnya?	+1	0	0	
Apakah efek samping dikonfirmasi oleh bukti objektif?	+1	0	0	

Bila skor naranjo:

- Skor 9-10 menunjukkan bahwa kejadian tersebut "pasti" ADR;
- Skor 5-8 kemungkinannya "probable";
- Skor 1-4 "mungkin"; dan
- Skor <1 maka "diragukan".

Klasifikasi



Reaksi tipe A

- farmakologis yg diketahui dari obat,
- tergantung dosis, dan lebih penting dari sudut pandang keamanan,
- dapat segera dibalik pada penghentian obat, atau bahkan hanya setelah pengurangan dosis.



Reaksi tipe B

- tidak bisa diprediksi dari yg diketahui pada tindakan farmakologis obat, tergantung dosis, dan tidak dapat direproduksi dalam model hewan.
- Reaksi tipe A lebih banyak daripada reaksi tipe B (Einarson, 1993) : >80% dari semua reaksi.
- menyebabkan banyak morbiditas--- reaksi tipe A secara proporsional lebih ringan dan lebih kecil kemungkinannya u/ menyebabkan kematian daripada tipe Reaksi B.

Karakteristik reaksi obat yang merugikan

Karakteristik	Tipe A	Tipe B
Tergantung dosis	Menunjukkan hubungan yang baik	Tidak ada hubungan
Diketahui secara farmakologi	ya	tidak
Faktor tuan rumah (host)	Faktor genetik	Bergantung pada (biasanya tidak dicirikan) faktor host
Frekuensi	Umum	Tidak umum
Keparahan	Ringan	Lebih parah
Morbiditas	Tinggi	Tinggi
Mortalitas	80%	20%
Proporsi keseluruhan ADR	Fase I-III	Biasanya fase IV, bisa III
Deteksi pertama	Karena obat induk/metabolit	Sama, juga karena CRMs
Mekanisme model hewan	Dapat direproduksi pada hewan	Tidak dapat direproduksi

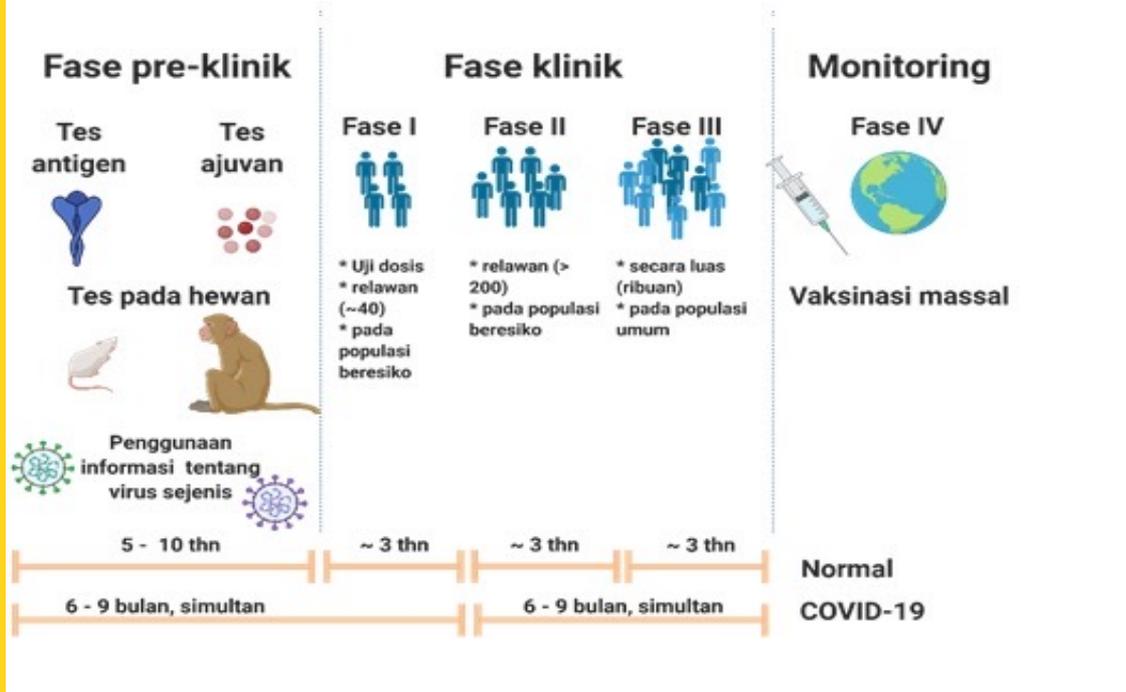
Rawlins dan Thompson (1991)

Tahap pengujian obat baru

VAKSIN COVID-19 UNTUK MENANGKAL VIRUS CORONA AKAN MELALUI SERANGKAIAN TAHAPAN RISET SEBELUM DIPRODUKSI MASSAL PADA 2022.

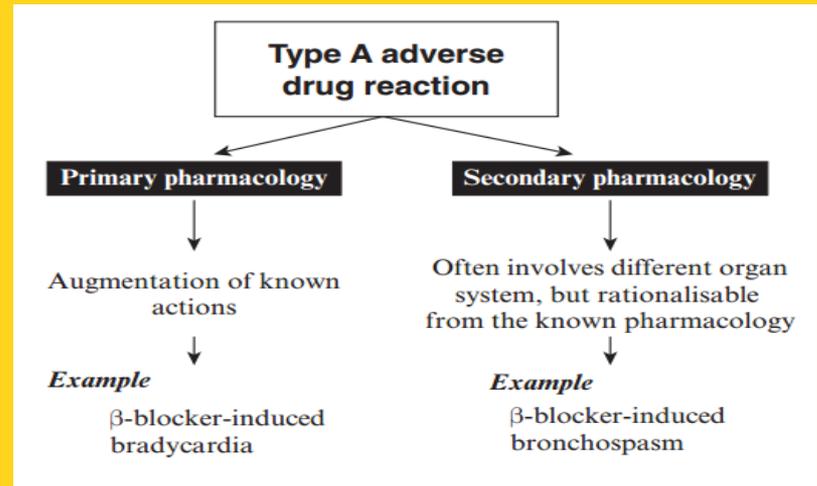


Tahapan Riset *Vaksin* Corona **Buatan RI**



ROYM TIPE A

- ROYM (farmakologis) (tipe A) → bentuk toksisitas obat yg paling umum (Pirmohamed et al., 1998).
- Lebih banyak penekanan sekarang ditempatkan pada farmakologi sekunder obat baru selama **evaluasi praklinis** → u/mengantisipasi, menghindari, masalah yg mungkin terjadi muncul setelah obat tersebut masuk ke manusia.



Gambar ROYM T.A. Karakteristik farmakologis primer dan sekunder obat

ROYM TIPE B

- ROYM idiosinkratik (tipe B) → lebih jarang terjadi dari pada reaksi merugikan farmakologis, tetapi sama pentingnya, jika tidak lebih penting, karena mereka sering lebih serius dan menyebabkan banyak pasien meninggal karena obat (Park et al., 1992).
- Reaksi toksik dapat mempengaruhi banyak sistem organ baik dalam isolasi atau kombinasi.

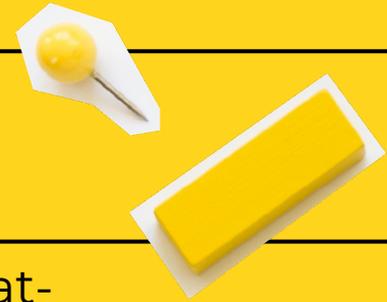


Mekanisme tipe B atau idiosyncratic

Mechanism	Example
Pharmaceutical variation	Eosinophilia–myalgia syndrome with L-tryptophan
Receptor abnormality	Malignant hyperthermia with general anesthetics
Abnormal biological system unmasked by drug	Primaquine-induced hemolysis in patients with G6PD deficiency
Abnormalities of drug metabolism	Isoniazid-induced peripheral neuropathy in slow acetylators
Immunological	Penicillin-induced anaphylaxis
Drug–drug interactions	Increased incidence of isoniazid hepatitis with concomitant administration of rifampicin
Multifactorial	Halothane hepatitis

Taken from Park *et al.* (1992). Reproduced with permission of John Wiley.

Interaksi obat dengan makanan



- Zat makanan juga dapat berinteraksi dengan obat-obatan, menyebabkan parah, dan terkadang mengancam jiwa.
- Contoh paling terkenal dari interaksi ini → penghambat oksidase monoamine ireversibel, seperti **fenelzin**--- dapat berinteraksi dengan makanan tinggi kandungan **tyramine, seperti keju dan anggur merah** (Sathyanarayana Rao dan Yeragani, 2009).
- ada kekhawatiran yg meningkat tentang jus grapefruit dan kemampuannya u/menghambat metabolisme obat **dimetabolisme oleh CYP3A4**.



Next...

- Jus jeruk bali mengandung **6',7'-dihydroxybergamottin** → bertindak sebagai penghambat ireversibel **CYP3A4 di usus kecil**, meningkatkan sistemik ketersediaan hayati dan AUC obat tertentu, termasuk **simvastatin, nifedipine, nicardipine, nilotinib, dan ciclosporin**.
- Karena 6', 7'-dihydroxybergamottin bertindak sebagai enzim CYP3A4 (penghambat/pembunuh dr usus) enzim baru harus disintesis, dan demikian efek dari satu gelas jus grapefruit bisa bertahan hingga 3 hari (Pirmohamed, 2013).





ANY
QUESTIONS?

Latihan soal

1. ada berapa klasifikasi ADR, jelaskan dengan tabel!
2. sebutkan contoh interaksi obat dengan makanan dan bagaimana pengaruhnya?
3. sebutkan contoh obat reaksi tipe A sekunder?
4. jelaskan reaksi obat efek langsung dan tidak langsung!
5. sebutkan contoh obat reaksi tipe A primer?