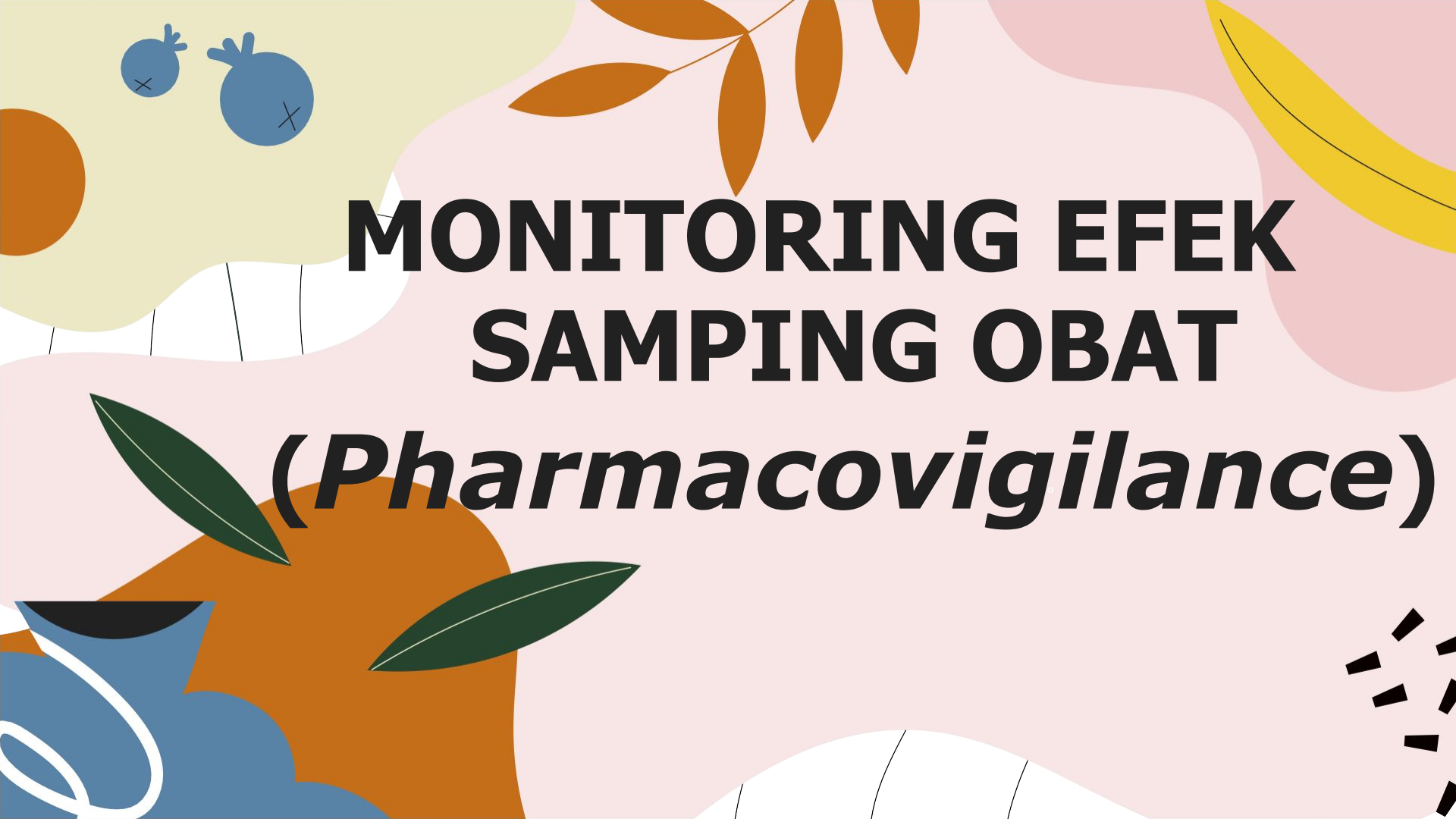


The background features a soft pink base with various organic, wavy shapes in shades of yellow, orange, and blue. Botanical illustrations include blue pomegranates in the top left, orange leaves at the top center, a yellow banana on the right, and green leaves on an orange shape in the bottom left. A dashed black circle is partially visible in the bottom right corner.

MONITORING EFEK SAMPING OBAT *(Pharmacovigilance)*

PENDAHULUAN MESO

Reaksi obat yg merugikan (ADR), sebenarnya telah dikenal sejak dahulu kala (setua obat itu sendiri)

The Babiylonian Code of Hammurabbi, 2200 BC tertulis bahwa: tabib yg menyebabkan seseorang menderita atau pasien mati, harus dipotong tangannya.

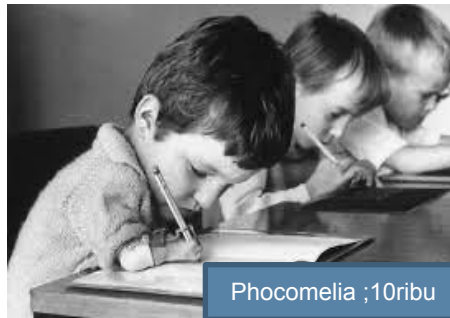
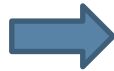
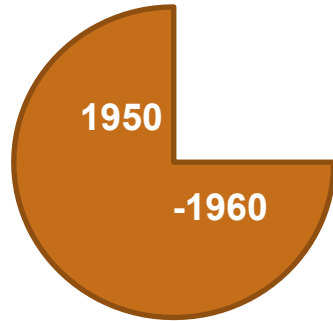
Hipocrates (460-570 BC) > memperingatkan adanya bahaya pengobatan.

DEFINITION

- **Monitoring Efek Samping Obat** (MESO) merupakan kegiatan pemantauan setiap respon terhadap Obat yang tidak dikehendaki, yang terjadi pada dosis lazim yang digunakan pada manusia untuk tujuan profilaksis, diagnosa dan terapi. Efek Samping Obat adalah reaksi Obat yang tidak dikehendaki yang terkait dengan kerja farmakologi (PERMENKES No.72 Tahun 2016).
- **Farmakovilans (Pharmacovigilance)** suatu keilmuan dan aktifitas deteksi, assessment, pencegahan, pemahaman terkait efek samping obat, dan permasalahan lain dalam penggunaan suatu obat (WHO).

Farmakovilans; program yang mempertegas tugas Badan POM dalam mengawal keamanan obat *post-market*.

Mengapa Farmakovigilans Penting ?



Phocomelia ;10ribu



ADR Thalidomide: gangguan bawaan pada jantung, malformasi telinga dan gangguan pada mata.

Definisi

- ❑ Efek Samping Obat (ESO)/*Adverse Drug Reaction* (ADR) adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.
- ❑ Reaksi Merugikan yang Tak Terduga (*Unexpected Adverse Reaction*) adalah reaksi merugikan yang sifat atau tingkat keparahannya tidak tercantum dalam informasi produk yang disetujui otoritas regulatori (Badan POM) atau tidak dapat diperkirakan dari karakteristik obat.

Kemungkinan terjadinya ESO ini tidak dapat dihilangkan sama sekali, tetapi dapat ditekan dan dihindari dengan mengetahui kondisi-kondisi yang mendorong timbulnya ESO tersebut.

Kegiatan dalam Farmakovigilans

- kegiatan Farmakovigilans > pengumpulan laporan dugaan efek yang tidak diinginkan (*suspected adverse reaction*).
- *Adverse reaction* adalah respons terhadap produk pengobatan (*medical products*) yang berbahaya dan tidak diinginkan, termasuk yang ditimbulkan pada kondisi penggunaan sesuai izin edar yang disetujui, penggunaan di luar izin yang disetujui termasuk penggunaan dalam dosis berlebih, penggunaan di luar indikasi (*off-label use*), penggunaan yang tidak tepat (*misuse*), penyalahgunaan (*abuse*) dan kesalahan pengobatan (*medication error*), serta paparan akibat pekerjaan (*occupational exposure*).

Mengapa Post Marketing Surveillance (PMS) dan Pelaporan Efek Samping Obat (ESO) Sangat Diperlukan ?

- Uji pra klinik pada hewan tidak mencukupi untuk memberikan gambaran profil keamanan pada manusia.

- * Pada umumnya, pada saat pemberian izin edar obat, data penggunaan pada subjek manusia kurang dari 5000 yang kemungkinan hanya dapat mendeteksi ESO yang bersifat umum atau frekuensi kejadiannya tinggi.

- Subjek yang dilibatkan dalam uji klinik adalah subjek terpilih dengan kriteria- kriteria tertentu dan jumlahnya terbatas, kondisi penggunaannya berbeda dengan yang ada dalam praktek klinik, selain itu juga durasi uji klinik sangat terbatas.

- Data keamanan obat pada saat pengembangan/penelitian belum dapat menangkap informasi efek samping yang serius namun jarang, toksitas kronik, keamanan pada penggunaan dalam kelompok khusus (seperti anak-anak, usia lanjut atau wanita hamil/menyusui) atau interaksi obat.

Bagaimana Mengenali ESO?

- Memastikan bahwa obat yang diberikan, diterima dan dikonsumsi oleh pasien **sesuai dengan dosis yang dianjurkan**.
- Memverifikasi **onset (mulai terjadinya) ESO yang dicurigai** terjadi setelah obat dikonsumsi, bukan sebelumnya dan diskusikan dengan cermat apa saja **yang dirasakan oleh pasien** setelah mengonsumsi obat tersebut.
- Menentukan **interval waktu antara awal pengobatan dengan onset kejadian** yang dicurigai sebagai ESO.
- **Mengevaluasi ESO yang dicurigai setelah menghentikan pemakaian obat atau menurunkan dosisnya** dan selalu mengawasi keadaan pasien. Jika memungkinkan, mulai kembali pengobatan dengan obat yang sama dan lakukan pengawasan keberulangan terjadinya ESO apapun.
- Menganalisa **kemungkinan penyebab lainnya (selain obat)** yang mungkin dapat menimbulkan reaksi tersebut.
- Menggunakan **literatur terkini dan relevan** serta **pengalaman sebagai profesional kesehatan** mengenai obat dan ESO dan lakukan verifikasi apakah terdapat laporan sebelumnya yang menyimpulkan hubungan antara obat dengan ESO tersebut.

Bagaimana Pelaporan ESO Secara Voluntary dapat Mempengaruhi Perubahan Informasi Produk Obat?

Obat/indikasi	Kajian keamanan	Populasi khusus	Penambahan informasi produk
Capecitabine; antikanker sitotoksik	2016	pencantuman kontraindikasi pada pasien yang tidak memiliki aktivitas <i>dyhidropirimidine dehydrogenase</i> (DPD) (2018)	penambahan informasi peringatan- perhatian terkait penambahan persyaratan umum mengenai kemungkinan uji defisiensi DPD berdasarkan ketersediaan uji di Indonesia.
Kodein; analgesik	2016	risiko efek samping depresi pernapasan (<i>respiratory depression</i>) pada penggunaan kodein sebagai pereda nyeri (analgesik) pada anak	menambahkan kontraindikasi pada anak di bawah 12 tahun; ibu menyusui; ibu hamil <i>aterm</i> ; pasien dengan masalah pernapasan akut atau kronik, tanpa adanya alat resusitasi; dan pasien usia 12–18 tahun untuk indikasi analgesik.
Ketokonazol oral; infeksi jamur	2015	peningkatan risiko <i>liver injury</i> serius pada pasien usia lanjut di atas 60 tahun (penggunaan >1 bulan)	perbaiki informasi produk yang mengandung ketoconazole pada bagian indikasi, posologi, dan penambahan <i>box warning</i> .

Medication Therapy Problem (Categories Framework)

Kebutuhan terkait obat	Kategori masalah terkait obat
Indikasi (<i>indication</i>)	▪ Terapi obat yang tidak perlu ▪ Membutuhkan terapi obat tambahan
Efektivitas (<i>effectiveness</i>)	▪ Obat yang tidak efektif ▪ Dosis terlalu rendah ▪ Perlu pemantauan tambahan
Keamanan (<i>safety</i>)	▪ Kejadian obat yang merugikan ▪ Dosis terlalu tinggi ▪ Perlu pemantauan tambahan
Kepatuhan (<i>adherence</i>)	▪ Kepatuhan ▪ Biaya

regulatori penarikan dan atau pembekuan izin edar obat di Indonesia

https://e-meso.pom.go.id/web/uploads/files/reference/5c88d7a5168fe_Buku%20Saku%20-%20Panduan%20Deteksi%20dan%20Pelaporan%20ESO%20untuk%20Tenaga%20Kesehatan.pdf

Nama Zat Aktif (Nama Dagang)	Alasan Penarikan/ Pembekuan Izin Edar	Tahun Pemasaran	Tahun Penarikan/ Pembekuan Izin Edar
Rofecoxib (Vioxx®)	Peningkatan risiko kardiovaskular berupa serangan jantung dan stroke akibat <i>thrombotic event</i>	2001	2004
Nimesulide - oral	Gagal fungsi hati (<i>liver failure</i>)	1999	2007
Rimonabant (Acomplia®)	Risiko efek samping psikiatri serius	2007	2008
Rosiglitazone tunggal dan kombinasi (Avandia®, Avandamet®, Avandaryl®)	Efek samping kardiovaskular berupa gagal jantung (<i>heart failure</i>)	2004	2010
Sibutramine (Reductil®, Decaslim®, Maxislim®, Redufast®, Redusco®, Slimact®)	Risiko kardiovaskular	2003	2010
Policresulen cairan obat luar konsentrat (Albothyl, Medisio, Prescotide, Aptil)			

Apa yang Harus Dilaporkan ?

- Untuk obat “baru”, laporkan seluruh ESO yang mencurigakan, termasuk ESO yang ringan (di beberapa negara, obat masih dianggap “baru” hingga lima tahun setelah izin edar disetujui).
- Untuk obat yang sudah lama beredar, laporkan seluruh ESO terutama ESO yang diduga serius atau tidak terduga/tidak biasa (*unexpected*).
- Laporkan jika terdapat peningkatan frekuensi ESO yang sama.
- Laporkan semua ESO mencurigakan yang terkait dengan interaksi obat dengan obat, obat dengan makanan, atau obat dengan suplemen kesehatan (termasuk produk herbal).
- Laporkan ESO yang terjadi pada kondisi khusus seperti penyalahgunaan obat dan penggunaan obat pada kehamilan dan selama menyusui.
- Laporkan ESO yang dicurigai berhubungan dengan penghentian suatu obat.
- Laporkan ESO yang terjadi karena overdosis atau *medication error*.
- Laporkan jika terdapat kurangnya efikasi/kemanfaatan suatu obat (*lack of efficacy*) atau ketika terdapat kecurigaan terhadap cacat mutu produk obat (*pharmaceutical defects*).

Next.

Empat jenis informasi minimal yang harus disampaikan dalam Laporan ESO, adalah sebagai berikut :

1. Pasien

- ☐ Identitas Pasien
- ☐ Usia dan atau tanggal dan tahun lahir
- ☐ Jenis kelamin
- ☐ Berat badan

2. Efek Samping Obat/ ESO

- ☐ Deskripsi ESO
- ☐ Tanggal terjadinya ESO
- ☐ Tanggal dilaporkan
- ☐ Hasil tes laboratorium atau tes lainnya yang sesuai jika ada
- ☐ Informasi/ riwayat pasien yang relevan lainnya
- ☐ Kesudahan efek samping

3. Obat yang Dicurigai

- ☐ Nama obat (zat aktif dan nama dagang)
- ☐ Dosis, frekuensi dan rute pemberian obat
- ☐ Tanggal mulai penggunaan obat
- ☐ Indikasi penggunaan obat
- ☐ Informasi kejadian ESO membaik setelah obat dihentikan atau dikurangi dosisnya
- ☐ Nomor bets
- ☐ Informasi apakah ESO muncul ketika obat diberikan kembali
- ☐ Obat yang dikonsumsi bersama obat yang dicurigai beserta tanggal mulai mengkonsumsi obat tersebut

4. Pelapor

- ☐ Nama, alamat dan nomor telepon
- ☐ Pekerjaan/ profesi

Bagaimana Cara Melaporkan ESO?

Setiap kejadian yang dicurigai sebagai ESO dilaporkan kepada penanggungjawab pelaporan ESO di rumah sakit atau dilaporkan secara langsung ke Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional BPOM melalui :

1. Pelaporan secara *online* melalui *subsite* e-meso :

◇ Kunjungi <https://e-meso.pom.go.id>

◇ Klik ADR online

Petunjuk pengisian tersedia pada halaman *website* tersebut.

2. Formulir Pelaporan ESO :

Formulir dapat diunduh di <https://e-meso.pom.go.id>

Kirim laporan ke :

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor
Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif

Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika,
Prekursor dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan
Jl. Percetakan Negara No.23 Jakarta 10560
Gedung F Timur Lantai 5
Telp. (021) 4244691 ext 1079

Formulir Kuning (Yellow Form) - Halaman 1

FORMULIR PELAPORAN EFEK SAMPIG OBAT										Kode Sumber Data :	
PENDERITA											
Nama (Singkatan) :		Umur :	Suku :	Berat Badan :		Pekerjaan :					
Kelamin (Beri Tanda ✓) :			Penyakit Utama :			Kesudahan Penyakit Utama (Beri Tanda ✓) :					
Pria ☐						☐ Sembuh					
Wanita ☐						☐ Sembuh dengan gejala sisa					
Hamil ☐						☐ Belum sembuh					
Tidak hamil ☐						☐ Meninggal					
Tidak tahu ☐						☐ Tidak Tahu					
Penyakit/Kondisi Lain yang Menyertai (Beri Tanda ✓) :											
☐ Gangguan Ginjal											
☐ Gangguan Hati											
☐ Alergi											
☐ Kondisi medis lainnya											
☐ Faktor Industri, pertanian, kimia											
☐ Lain-lain :											
EFEK SAMPIG OBAT (ESO)											
Bentuk/Manifestasi ESO yang Terjadi/ Keluhan Lain :		Masuk pada Mata/ Kualitas Produk Obat :		Saat/Tanggal Mula Terjadi :		Kesudahan ESO (Beri Tanda ✓) :					
						Tanggal:					
						☐ Sembuh					
						☐ Sembuh dengan gejala sisa					
						☐ Belum sembuh					
						☐ Meninggal					
						☐ Tidak Tahu					
Riwayat ESO yang Pernah Dialami :											
OBAT											
Nama (Nama Dagang/ Nama Generik/ Industri Farmasi)		Bentuk Sediaan	Obat (Beri Tanda ✓)	No. Bets	Obat yang Dicurigai (Beri Tanda ✓)	Pemberian				Indikasi Penggunaan	
						Cara	Dosis/ Waktu	Tgl. Mula	Tgl. Akhir		
1.											
2.											
3.											
4.											
5.											
6.											
7.											
8.											
9.											
10.											
Keterangan Tambahan (misalnya : kepatuhan timbalan Efek Samping Obat, reaksi setelah obat diberikan, pengobatan yang diberikan untuk mengatasi ESO)										Data Laboratorium (bila ada) :	
										Tgl. Pemeriksaan :	
										Tgl. 20....	
										Tanda Tangan Pelapor	
										(.....)	

Mengapa Tenaga Profesional Kesehatan Mempunyai Peran Paling Strategis dalam Mendeteksi dan Melaporkan ESO?

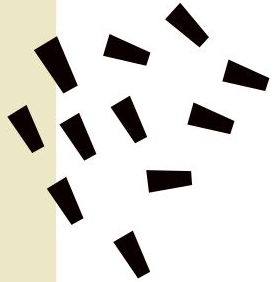
- ❑ Efektivitas Program Farmakovigilans/MESO Nasional secara langsung ditentukan oleh partisipasi aktif tenaga profesional kesehatan.
- ❑ Tenaga profesional kesehatan menduduki peran paling strategis untuk melaporkan ESO yang dicurigai dalam praktik perawatan pasien sehari-hari.



melaporkan
ESO sebagai
bagian dari
tanggung
jawab
profesi



Epidemiologi eso



pengertian

- Epidemiologi : studi tentang distribusi determinan- determinan (faktor risiko atau penyebab, faktor yg menentukan terjadinya ESO) penyakit.
 - Yang dipelajari atau dikaji dlm ESO meliputi: penyebab (siapa yang terkena, seberapa besar jumlah dan derajatnya) ESO & faktor-faktor yg menentukan terjadinya ESO.
- berhubungan dgn angka kejadian (*incidence rate*) & faktor risiko ESO.

Angka Kejadian ESO

♣ **Incidence Rate (AK):** probabilitas kejadian ESO dlm s/ populasi atau proporsi dr suatu populasi yg memperlihatkan kejadian ESO.

♣ **AK-ESO = $A / (A + B)$**

A = frekuensi kejadian ESO dlm kurun waktu ttt

A+B = jml seluruh populasi yg berisiko ttt

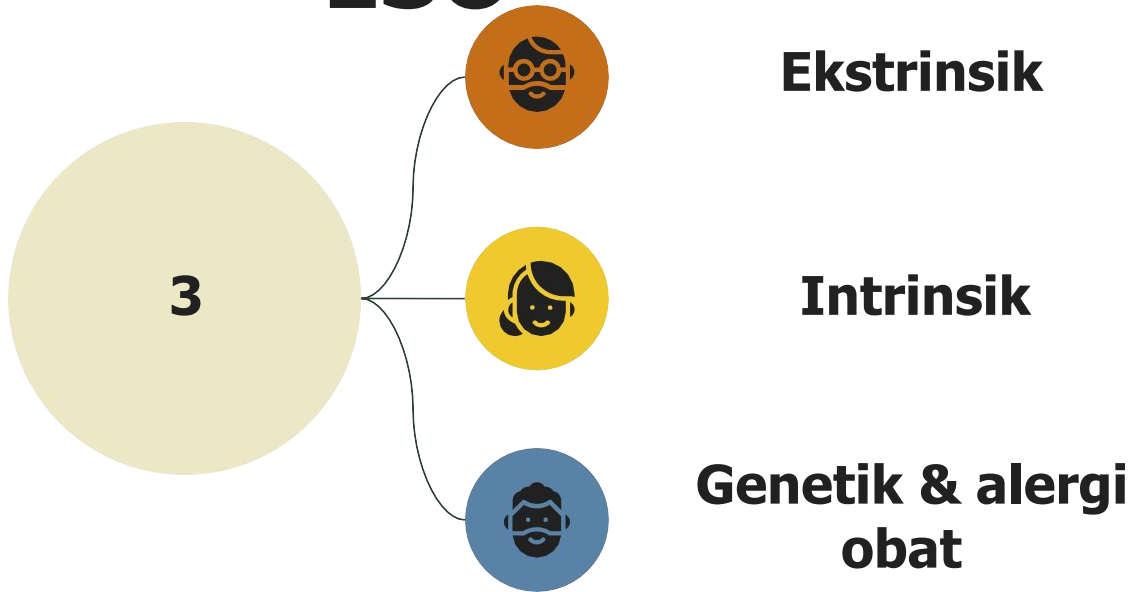
>> dlm prakteknya jml A+B sulit ditentukan

Misal: AK-ESO penisilin > jml org yg mengkonsumsi penisilin dlm satu thn sulit di dokumentasi > shg u/ masing2 negara a/ sangat berbeda ESO-nya.

>> ESO bisa sangat berbeda krn:

- perbedaan tingginya pemakaian jenis obat ttt
- pola penyakit yg berbeda
- perbedaan sistem pelaporan
- perbedaan tingkat distribusi obat

Faktor penyebab ESO



3 faktor risiko

▣ **FAKTOR OBAT / EKSTRINSIK**

- Meliputi: sifat fisika kimia & profil farmakokinetika obat, sifat formulasi, dosis, & kecepatan serta jalur pemberian.
- Kekeliruan aturan dosis, kecepatan & jalur pemberian akan mempengaruhi profil farmakokinetika obat.
- C/: Injeksi **aminophillin i.v bolus** tdk boleh diberikan dlm waktu singkat krn aminofillin / teofillin mengikuti model 2 kompartemen shg distribusi ke kompartemen perifer lebih lambat. O.k.i, pemberian hrs lambat krn kalau terlalu cepat **kadar plasma** akan tinggi shg risiko tjdnnya ESO akan lebih tinggi (aritmia).

Next.

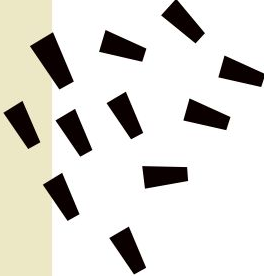
- ■■ Kondisi Formulasi:

- sediaan obat dpt rusak krn salah menyimpan
- perubahan bhn pengisi dlm formulasi juga dpt menyebabkan ESO

- ❖ **FAKTOR EKSTRINSIK LAIN**

- Antaraksi obat dpt menyebabkan perubahan profil farmakokinetika (ADME) & atau farmakodinamika obat □ smkn banyak obat yg diberikan, smkn tinggi tingkat kejadian ESO.
- Antaraksi obat dgn yg lain, misalnya minuman beralkohol, pencemar lingkungan (insektisida), asap rokok.

Interaksi yg merugikan & menyebabkan ESO



Obat	Interaksi dengan	Efek
Walfarin	INH (asetilator lambat), fenilbutazon, aspirin	Perdarahan
Tolbutamid Klorpropamid	Fenilbutazon	Hipoglikemi
Fenitoin	Fenilbutazon	Ataksia, letargi
Digitalis	Diuretika	Intoksikasi digitalis karena hipokalemia
Antidepresan , antianxietas, antipsikotik	Alkohol	depresan SSPSedasi berlebihan

FAKTOR KONDISI PENDERITA / INTRINSIK

- >> Fisiologi : umur, jenis kelamin, kehamilan, konstitusi tubuh
- >> Patologi : penyakit yg diderita pasien yg mempengaruhi farmakokinetika & farmakodinamika (penyakit hepar, ginjal, jantung & malnutrisi).
- >> Genetik
- >> Alergi

❖ FISIOLOGI

>> **Umur**

- ✓ ESO banyak tjd pd golongan umur yg sangat muda atau ekstrim tua (*geriatric*)
- ✓ Pd umur sangat muda (bayi) fungsi metabolisme & ekskresi obat msh dlm perkembangan.

Next...

- Pd Geriatrik metabolisme & eksresi sdh berubah > perubahan pd proses eliminasi.
- Pd geriatrik tjd perubahan komposisi cairan, komposisi jaringan tubuh jg berubah (lemak bertambah dan protein berkurang) □ proses distribusi & metabolisme terpengaruh.
- Pd Geriatrik jg tjd perbedaan farmakodinamika □ tjd perubahan kepekaan jaringan thd obat > antaraksi obat-reseptor berubah.
- Makna klinis dr keadaan ini > perlunya penyesuaian dosis pd kedua usia ekstrim tersebut.

>>Jenis Kelamin

Wanita lbh sering mengalami ESO dibandingkan pria.

Hal ini diduga karena: (1) tingkat pemakaian obat o/ wanita lbh banyak dr pd pria (2) tdp perbedaan sistem hormonal yg a/ memengaruhi metabolisme obat

Next...

>> Kehamilan

- Kehamilan > Sbg fenomena fisiologis yg dimulai sejak konsepsi & diakhiri dgn proses persalinan.
- Pd masa kehamilan tjd perubahan2 scr anatomi maupun fisiologi pd si ibu > sesak nafas, sering kencing, perasaan tdk enak di ulu hati, sakit pinggang & keputihan.
- Tjd krn > perubahan fungsi endokrin, pertumbuhan plasenta & kebutuhan metabolisme yg meningkat krn adanya janin.
- Mekanisme ESO dpt terjadi:
 - (a). Pada ibu: tjd perubahan pH & kapasitas buffer lambung > berkurangnya sekresi asam lambung, tjd penurunan motilitas lambung & peningkatan klirens ginjal. □ mengubah profil farmakokinetika

Next...

(b). Pd janin: (1) obat yg tak terionisasi, mudah larut dlm lipid, atau obat dgn BM < 600, relative mudah menembus placent (2) ESO dpt tjd pd berbagai fase perkembangan janin shg obat dpt bersifat embriostatik, teratogenik. Atau dpt jg menyebabkan kelainan morfologi ringan/ fungsional

Jenis obat berdasarkan sifat teratogeniknya

Sifat Obat	Jenis Obat
Obat dengan sifat teratogenik pasti	Talidomid, antitumor , valproat
Obat dengan kecurigaan kuat bersifat teratogenik	Isotretionin, tembakau, litium, alkohol
Obat yang diduga bersifat teratogenik	Walfarin, salisilat, barbiturat, sulfonamid, nikotinamid, ADO, kotrimoksazole

Next...

▣ PATOLOGI

- Kondisi patologi yg terpenting > penyakit hati & ginjal.
- Penyakit hati : akan menyebabkan pengurangan aliran darah, disfungsi sel hati, perubahan kualitatif & kuantitatif protein serum serta perubahan aliran empedu shg akan mempengaruhi distribusi maupun metabolisme obat.
- Penyakit ginjal: akan mengurangi kemampuan ekskresi obat shg menyebabkan tertumpuknya obat & metabolik di dlm tubuh.
- Kondisi patologis lain adl: perubahan kepekaan jaringan / organ thd obat. Misal: pd pasien penyakit hati & ginjal mudah mengalami koma sewaktu diberikan hipnotik, narkotik, & penekan SSP.
- Keadaan Malnutrisi: tjd krn kekurangan konsumsi protein & vitamin > berkurangnya sintesis protein > Hipoalbumin & berkurangnya enzim > kapasitas metabolisme berkurang.

Next...

FAKTOR GENETIK

- > peristiwa mutasi DNA yg mengakibatkan perubahan struktur protein pembawa, pengikat ataupun enzim pemetabolisme obat > mempengaruhi proses ADME & antaraksi obat-reseptor.
- 1. Jg bisa krn reseptor yg abnormal dr jaringan thd obat.

FAKTOR ALERGI OBAT

- > hasil interaksi antara obat/ metabolit/ komponen bkn obat dlm formulasi dgn pasien & penyakitnya & ada paparan ulang.
- 1. Manifestasi bisa ringan spt ruam kulit sampai yg fatal(syok anafilaksi)
- 2. Ciri2 rx alergi:
 - reaksi tdk spt efek farmakologi
 - ada selang waktu antara paparan awal spi tjdnnya alergi
 - bila keadaan alergi sdh terbntk, rx alergi dpt timbulkan hanya dgn jml kecil obat
 - rx dpt timbul kembali bgt ada paparan ulang thd obat bersangkutan

Variabel praktek meso di RS



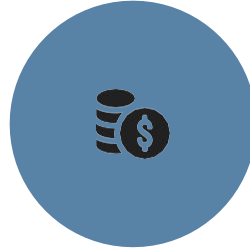
1



Pengamatan terhadap kasus ADRs



Penggalan informasi terkait ADRs ke pasien/ keluarga pasien



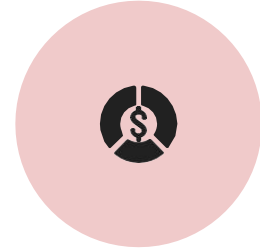
2



Pencatatan kejadian ADRs



Membagikan informasi kejadian ADRs ke rumah sakit



3



Membagikan informasi kejadian ADRs ke rekan sejawat

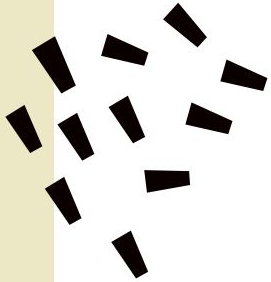


Melaporkan ADRs dalam setahun terakhir

Hambatan pelaporan meso di RS

pharmacy		
1	Keterbatasan waktu	
2	Tidak tahu bagaimana melaporkan ADRs Tidak tahu dimana dan kemana melaporkan	
3	Tidak ada insentif Form sulit digunakan	
4	Efek samping ringan/umum terjadi Tidak yakin disebabkan o/ obat	

**rumah sakit diharapkan untuk
meningkatkan sikap/kesadaran
apoteker akan pentingnya pelaporan
ADRs selain itu perlu juga
memperhatikan ketersediaan dan
keterjangkauan sarana pelaporan
seperti formulir pelaporan.**



*Thank
you*



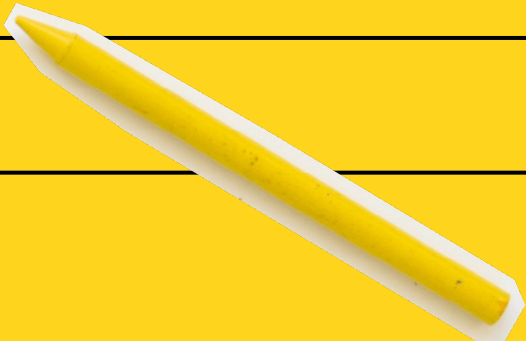


MEKANISME REAKSI OBAT YANG MERUGIKAN





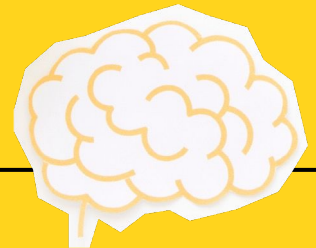
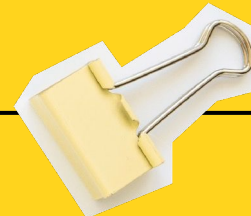
■ Reaksi obat yang merugikan (Edwards dan Aronson, 2000) : reaksi yang sangat merugikan atau tidak menyenangkan, yang dihasilkan dari intervensi yang terkait dengan penggunaan produk obat, **yang memprediksi bahaya dari administrasi masa depan dan jaminan pencegahan atau pengobatan spesifik, atau perubahan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



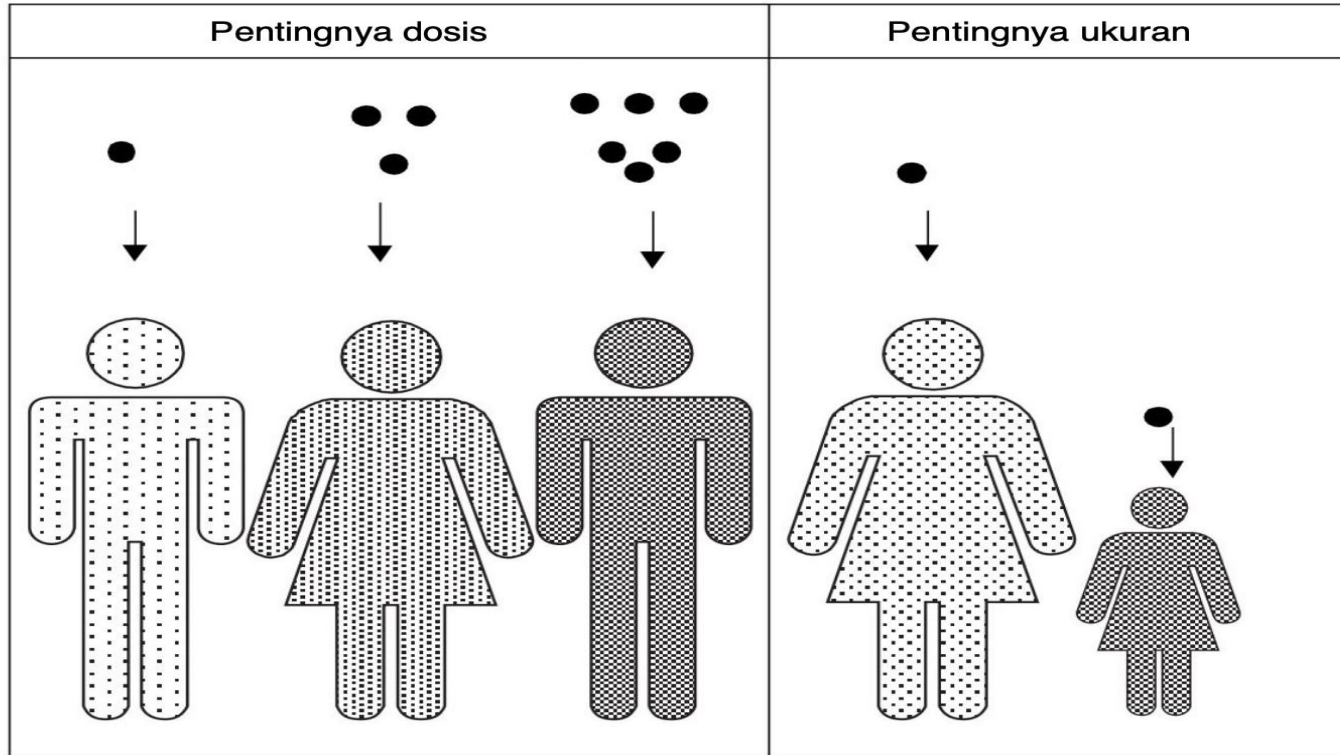
Efek langsung dan tidak langsung dari efek samping reaksi obat

- 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, angiodem, 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).

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.

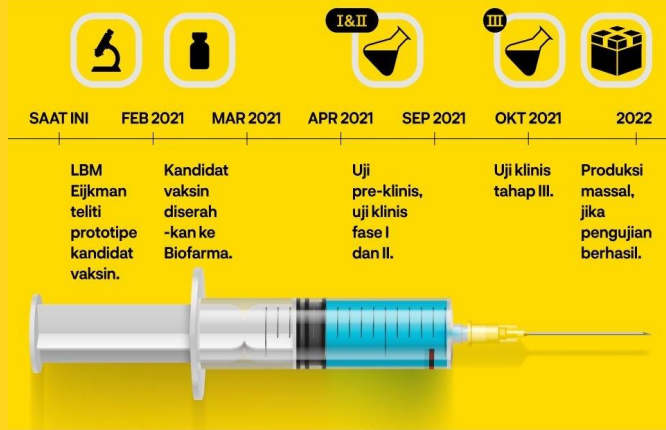
Karakteristik reaksi obat yang merugikan

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

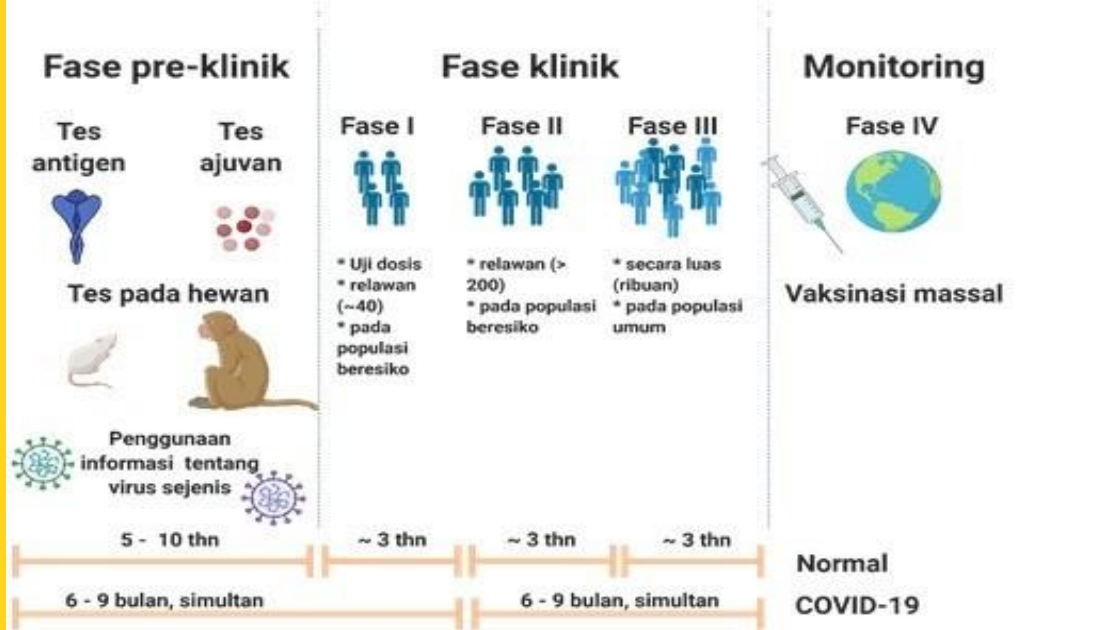
Rawlins dan Thompson (1991)

Tahap pengujian obat baru

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

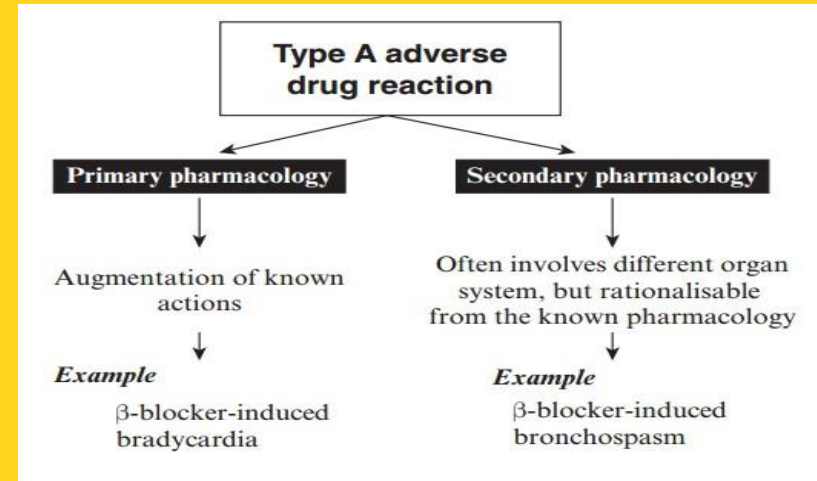


Tahapan Riset Vaksin
Corona Buatan RI



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.



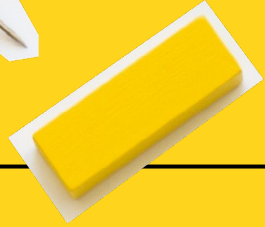
Mekanisme tipe B atau idiosyncratic

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?

The image shows a top-down view of a light blue desk. A yellow rectangular sticky note is placed diagonally in the center-right. On the left side of the frame, there is a red pen with a black grip, a black cable, a blue computer mouse, and several colorful paper clips (pink, green, yellow). The text 'ANY QUESTIONS?' is written in black, casual handwriting on the sticky note.

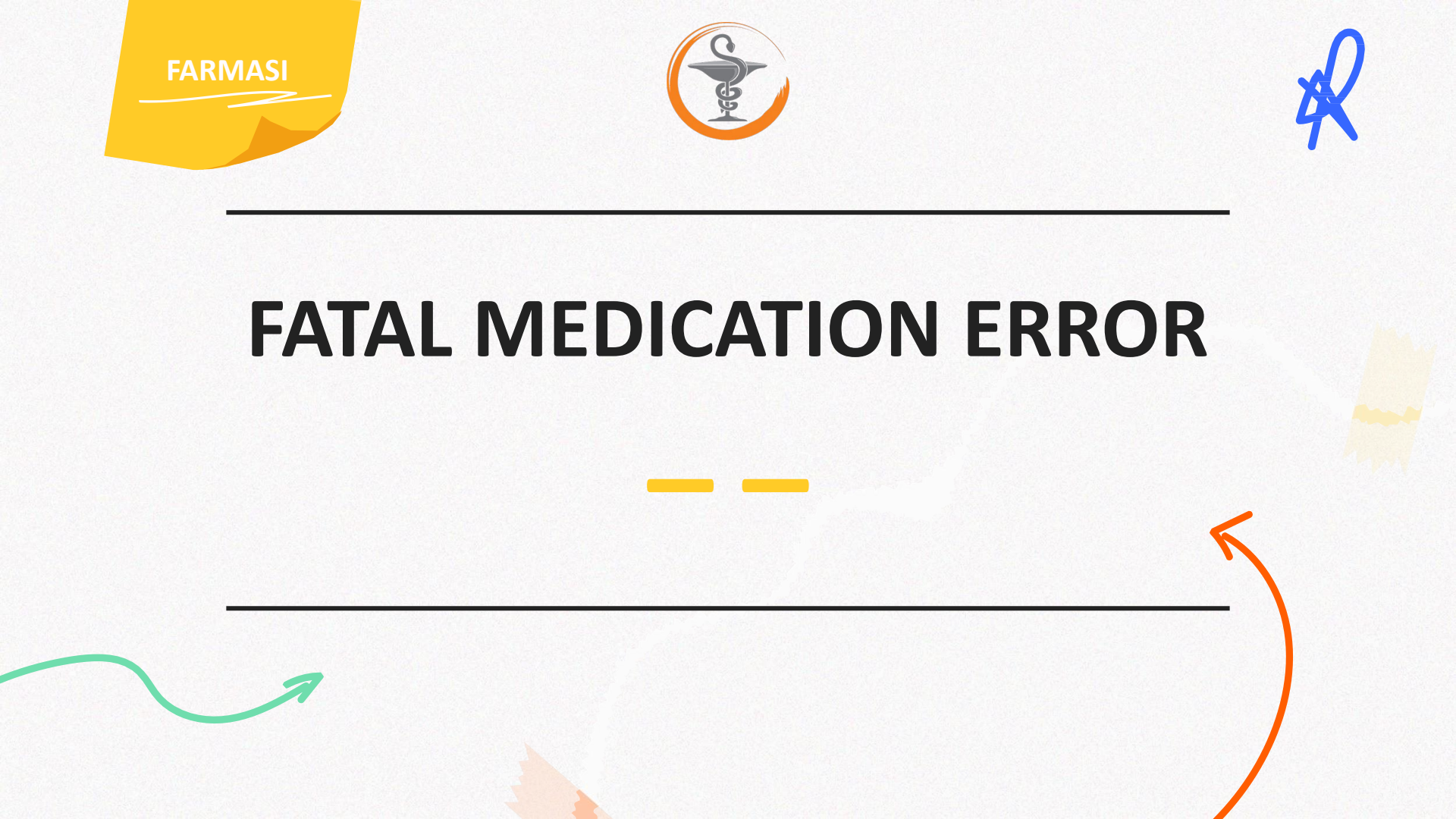
Latihan soal

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?

FARMASI



FATAL MEDICATION ERROR



introduction

- Kesalahan pengobatan (*Fatal Medication*) → kesalahan dalam peresepan, menyusun, dan memberikan obat2an) ;berpotensi dapat dicegah.
- kesalahan pengobatan → kegagalan dalam proses pengobatan yg mengarah ke, atau memiliki potensi u/ membahayakan pasien (Ferner dan Aronson, 1999, 2006).
 - implikasi penting bahwa kegagalan seperti itu dapat dihindari jika dapat dicapai standar sebenarnya.
 - Konsekuensinya → bahwa ADR yg dikategorikan sebagai "dapat dicegah" mewakili kesalahan pengobatan (Yu et al., 2005).

—reporting

“Based on data from error reporting systems, most medication errors occur in the administration stage, and the most common types of errors are wrong dosage errors”



Next...

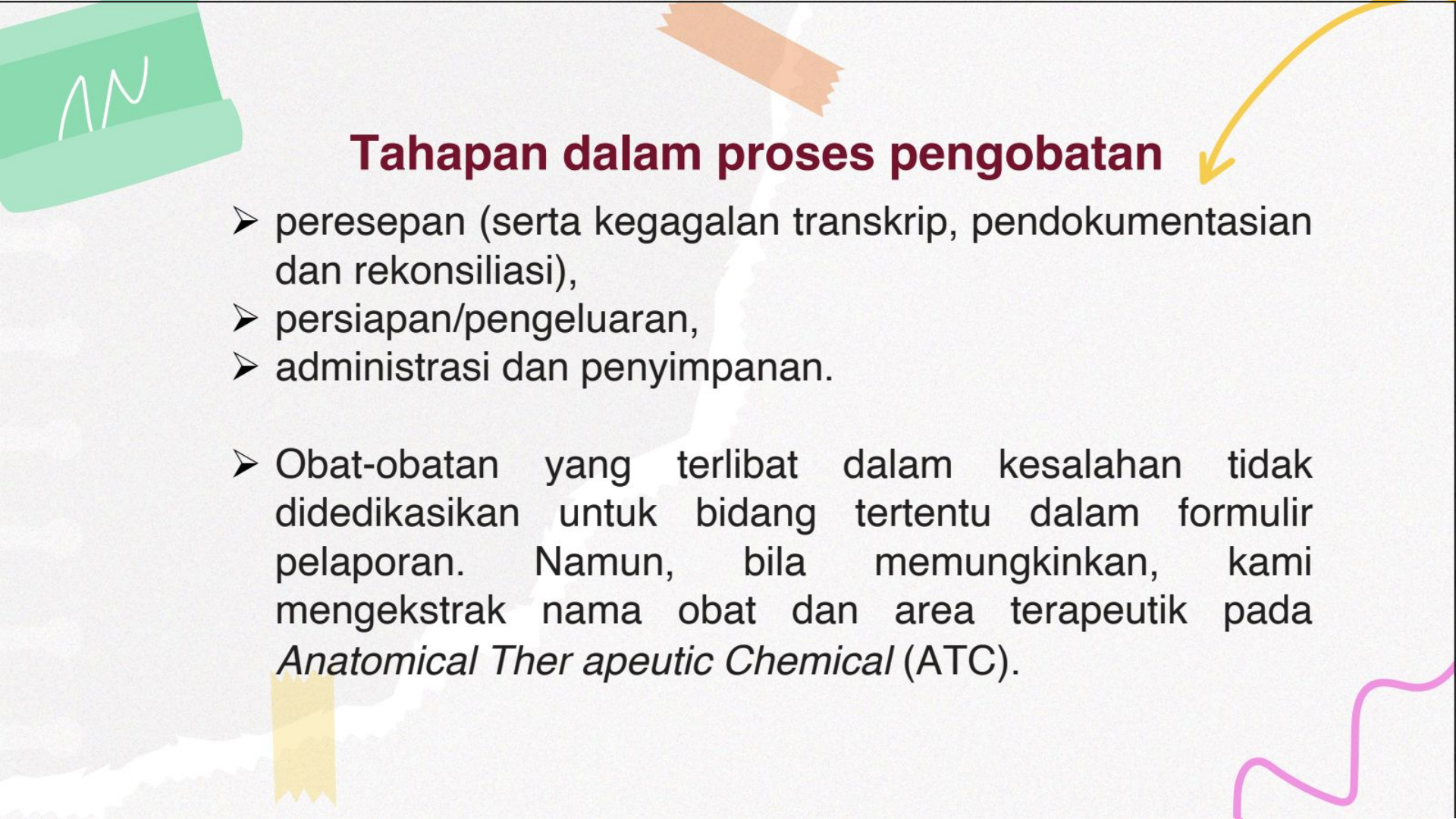
- Fatal medication error □ berada dalam kendali profesional kesehatan, pasien atau konsumen.
- Kesalahan pengobatan terjadi di semua tahap proses manajemen pengobatan dan dapat menyebabkan cedera pada pasien, perawatan di rumah sakit yang berkepanjangan, penerimaan kembali atau kematian.

langkah untuk meningkatkan keamanan obat



Klasifikasi untuk keselamatan pasien

Salah pasien	Salah frekuensi pemberian	Kontraindikasi
Salah obat	Rute yang salah	Obat/dosis yang dihilangkan
Salah dosis/ kekuatan	Penyimpanan yang salah	Reaksi obat yang merugikan



Tahapan dalam proses pengobatan

- peresepan (serta kegagalan transkrip, pendokumentasian dan rekonsiliasi),
 - persiapan/pengeluaran,
 - administrasi dan penyimpanan.
-
- Obat-obatan yang terlibat dalam kesalahan tidak didedikasikan untuk bidang tertentu dalam formulir pelaporan. Namun, bila memungkinkan, kami mengekstrak nama obat dan area terapeutik pada *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).

tingkat bahaya di klasifikasikan (5 poin)

- 1) *tidak ada bahaya*: sebuah insiden berpotensi menyebabkan kerusakan, tetapi dicegah (nyaris celaka) atau berjalan sampai selesai, tetapi tidak ada kerusakan yang terjadi;
- 2) *bahaya rendah*: pasien memerlukan observasi ekstra atau perawatan ringan;
- 3) *kerusakan sedang*: *kerusakan* signifikan, tetapi tidak permanen, di mana pasien memerlukan tindakan pengobatan;
- 4) *cedera parah*: perawatan/kerugian signifikan yang memerlukan pembedahan, pemindahan ke unit perawatan intensif, perawatan *di rumah* sakit yang berkepanjangan atau cedera permanen dan
- 5) *kematian*: kesalahan tersebut mungkin berkontribusi atau mengakibatkan ~~kematian~~ pasien.

Karakteristik kesalahan pengobatan

Jenis Kesalahan

Dosis/kekuatan/frekuensi salah

Obat/dosis yang dihilangkan

Obat yang salah

Rute yang salah

Kontraindikasi

Salah pasien

Formulasi/presentasi salah

Reaksi obat yang merugikan

Label/instruksi
pengeluaran yang salah

Penyimpanan salah

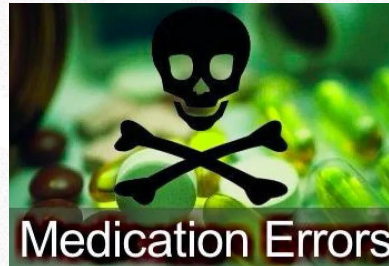
Tahap proses pengobatan

Administrasi

Peresep

Persiapan/ pengeluaran

Penyimpanan



Medication Errors



Dilaporkan oleh

Perawat

Dokter

Staf lainnya

Pemimpin

Bioengineer/Insinyur

bidan



kelompok pasien yang rentan

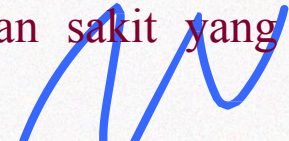
- Usia >65th □ lebih banyak menggunakan obat
- Lansia -- Lemah dan rentan
- Insiden anak (0-1th) □ Persiapan, penyerahan dan pemberian obat.





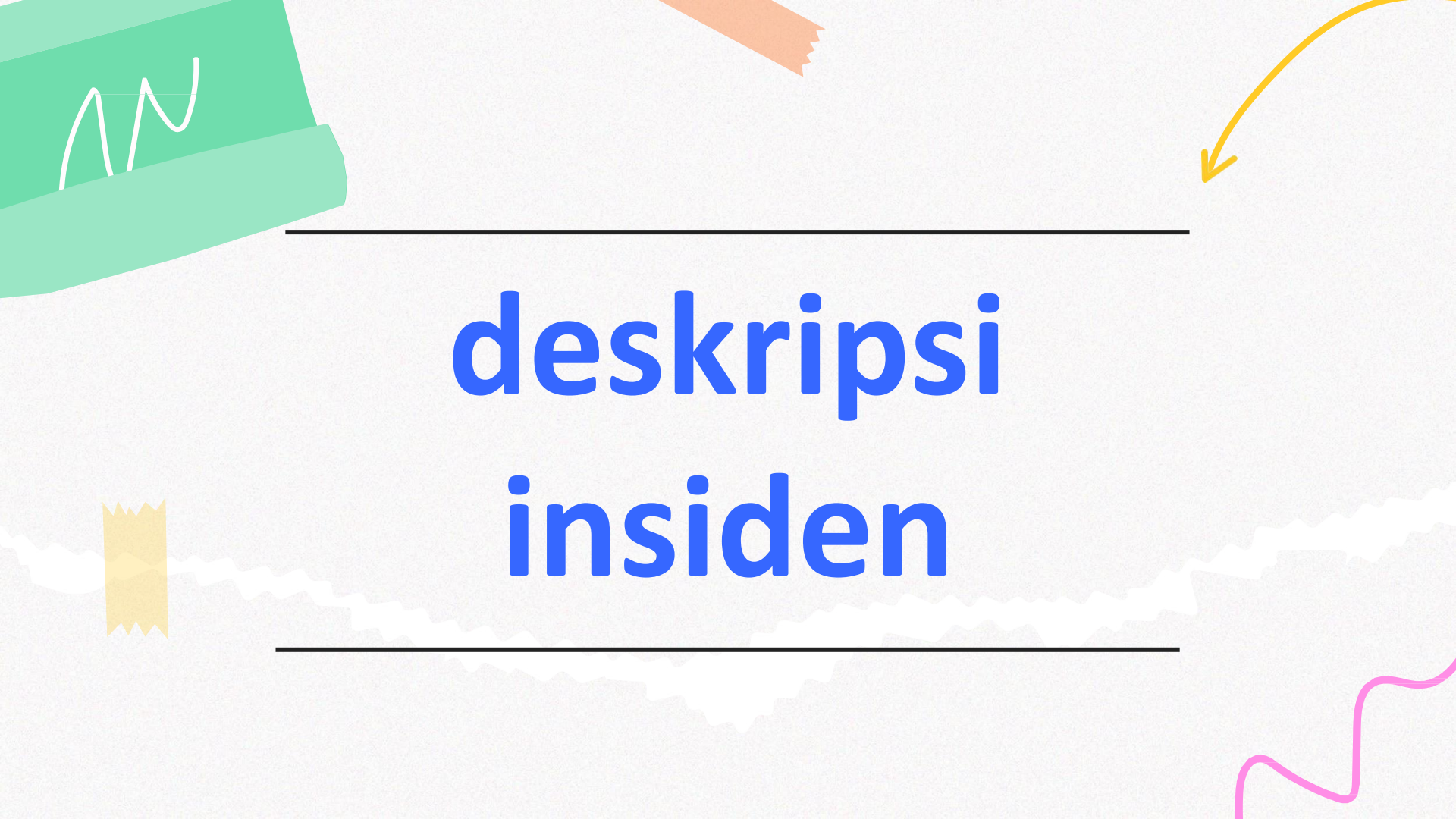
Kesalahan pengobatan pada lansia



- Pasien lanjut usia memiliki **fungsi fisiologis dan kognitif** yang cenderung berubah dengan proses penuaan dan dapat mempengaruhi **kepatuhan, keamanan dan terapi obat** yang diresepkan (Shargel *et al.*, 2012).
 - Hal ini berdampak pada ketidakberhasilan terapi.
 - Usia juga merupakan predisposisi terjadinya efek samping obat, di mana efek samping obat banyak terjadi pada pasien dewasa dan lanjut usia dibandingkan dengan pasien anak.
 - Hal ini berhubungan dengan jumlah obat yang dikonsumsi serta penggunaan obat, khususnya untuk jangka panjang.
 - Pasien lansia cenderung menerima beberapa obat sekaligus dalam proses terapinya sehubungan dengan sakit yang timbul secara bersamaan.
- 
- 

note

- Semakin banyak obat yang diberikan dan semakin lama tinggal di rumah sakit di unit, semakin tinggi kemungkinan untuk mendeteksi lebih banyak kesalahan dan interaksi obat (Escrivá Gracia *et al.*, 2019).
- risiko kesalahan pengobatan meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah obat per resep (Patel *et al.*, 2018).
- WHO merekomendasikan maksimal tiga obat dalam resep sebagai terapi optimal.
- Obat-obatan yang berpotensi tidak tepat harus diidentifikasi, dan obat-obatan dengan rentang terapeutik yang sempit atau terkait dengan reaksi obat yang sering merugikan harus dihindari jika memungkinkan dan dipantau secara hati-hati saat digunakan (Rasool *et al.*, 2020).



deskripsi insiden

No	Informasi insiden	Deskripsi insiden
1	Jenis kesalahan: kontraindikasi Tingkat kerusakan: parah Usia pasien (tahun): 18–65 Proses pengobatan: administrasi Agen antitrombotik (B01)	Seorang pasien menerima antitrombotik yang biasa (apixaban) sebelum operasi, meskipun ada kontraindikasi. Setelah operasi, pasien mengalami pendarahan di tenggorokan dan menjalani operasi lain untuk menghentikan pendarahan.
2	Jenis kesalahan: salah dosis/kekuatan/ frekuensi Tingkat kerusakan: parah Usia pasien (tahun): 18–65 Proses pengobatan: administrasi Analgesik (N02)	Seorang pasien dengan hipokalsemia seharusnya menerima 0.3mmol/kg CaCl sesuai dengan beratnya 100 kg. Dokter junior menunjukkan kepada dokter penanggung jawab bagaimana dia menghitung dosis, yaitu $0,3 \text{ mmol/kg} \times 100 \text{ kg} = 130 \text{ mmol}$. Dokter yang bertanggung jawab tidak menemukan dosis 130mmol yang salah dihitung, bukannya 30mmol yang benar. Pasien menjadi sakit akut, dipindahkan ke unit perawatan intensif dan diberikan cairan untuk menghilangkan kalsium dan pemantauan jantung terus menerus.
3	Jenis kesalahan: penyimpanan salah Tingkat kerusakan: parah Usia pasien (tahun): 18–65 Proses pengobatan: administrasi Subkelompok terapi: hilang	Pasien masuk kembali ke rumah sakit 3 hari setelah keluar, dengan sakit perut. CT scan mengungkapkan benda asing di usus kecil. Keesokan harinya, pasien memiliki tablet paket blister utuh yang dikeluarkan melalui pembedahan dari usus kecil; ada robekan dan jahitan pada dua area di dalam dinding usus yang rusak. Kemasan blister belum dikeluarkan saat tablet diberikan/ditelan.

No	Informasi insiden	Deskripsi insiden
4	Jenis kesalahan: rute salah Tingkat bahaya: kematian Usia pasien (tahun): 0–17 Proses pengobatan: administrasi Agen antineoplastik dan agen imunomodulasi (L01- L04)	Pasien diberi resep dua obat, methotrexate (intratekal) dan vincristine (intravena). Selama pemberian, jarum suntik vincristine dicampur dengan jarum suntik metotreksat, dan disuntikkan secara intratekal. Kesalahan dicegat setelah 25 menit tetapi sudah terlambat. Anak itu meninggal karena konsekuensi dari obat histotoksik. Vincristine diberikan dalam jarum suntik yang mirip dengan metotreksat. Ini adalah kesalahan dan risiko yang terkenal di rumah sakit.
5	Jenis kesalahan: salah dosis/kekuatan/ frekuensi Tingkat bahaya: kematian Usia pasien (tahun): >65 Proses pengobatan: peresepan Antibakteri untuk penggunaan sistemik (J01)	Seorang pasien dengan gagal ginjal harus diresepkan vankomisin. Dokter meresepkan 3 g, sementara perawat menjawab bahwa dosisnya tampak sangat tinggi. Namun dokter menegaskan bahwa dosis harus diberikan. Pasien meninggal sehari setelah dosis 3 g diberikan.

Obat yang menyebabkan kejadian fatal

Table 31.2 Drugs associated with fatal events identified by the Birmingham and Solihull Coroner 1986 to June 2005.

1986-91	1992 to June 2000	November 2001 to June 2005
Psychotropics (5) Fluoxetine Lithium (2) Haloperidol Chlorpromazine	Psychotropics (7) Amitriptyline Chlorpromazine Doxepin+chlorpromazine Pipotiazine Lithium (2) Clozapine	Psychotropics (3) Amitriptyline Olanzapine and quetiapine Flupentixol
Antibiotics (8) Co-trimoxazole (3) Isoniazid and others (4) Oxytetracycline	Antibiotics (4) Ciprofloxacin Isoniazid Levofloxacin Penicillins	Antibiotics (5) Cefuroxime Flucloxacillin Isoniazid Antibiotics (2) Endocrine drugs (0)
Endocrine drugs (1) Cyproterone acetate	Endocrine drugs (2) Dexamethasone Anabolic steroids	
NSAIDs (14) Aspirin Azapropazone+warfarin Diclofenac (2) Ibuprofen (3) Indometacin+prednisolone Ketoprofen Naproxen (4) Piroxicam	NSAIDs (14) Aspirin Diclofenac (5) Flurbiprofen Ibuprofen Indometacin (3) Mefenamic acid Naproxen Piroxicam	NSAIDs (5) NSAID (2) Diclofenac Aspirin (2)
Other antirheumatic (2) Methotrexate Penicillamine	Other antirheumatic (1) Methotrexate	Other antirheumatic (1) Leflunomide



Next...

Opioids (2)
Diamorphine
Dihydrocodeine, pethidine and
diamorphine
Anticoagulants (3)
Warfarin (3)

Miscellaneous (11)
Captopril
Contrast media
Dantrolene (2)
Oxygen (2)
Potassium chloride slow release
Potassium chloride solution
Spironolactone
Suxamethonium
Unknown

Opioids (0)

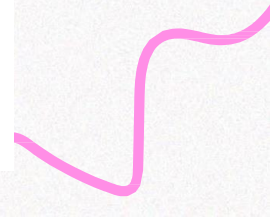
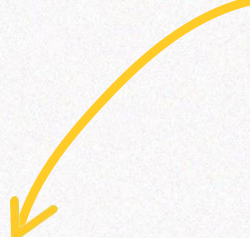
Anticoagulants (9)
Warfarin (7)
Heparin (2)

Miscellaneous (3)
Theophylline+prednisolone
Phenytoin
Ethanol+various drugs



Opioids (2)
Methadone
Morphine+amitriptyline

Anticoagulants (12)
Warfarin (10)
Warfarin+diclofenac
Enoxaparin
Miscellaneous (15)
Chemotherapy (4)
Phenytoin
Air instead of contrast medium
Neostigmine
Tuberculin PPD
Anesthesia
Sildenafil
Carbamazepine
Methyldopa
Imatinib
Streptokinase
Spironolactone



Simpulan

pengobatan hanya akan jatuh melalui perbaikan pendidikan dan penekanan pada perlunya kewaspadaan pemantauan pasien yang dirawat dengan obat ini. betapapun amannya sistem persepsian, pengeluaran, dan pemberian obat, pasien akan terus meninggal karena ADR. Masalah itu hanya bisa dikurangi dengan penilaian yang lebih cermat terhadap risiko dan manfaat dalam persepsian untuk setiap pasien dan setiap obat dan oleh pengembangan obat yang lebih aman.

Any Questions?



MESO GERIATRI

introduction

- Pengobatan pada pasien lansia sangat kompleks.
- biasanya bersifat multipatologi
- menyebabkan peningkatan jumlah obat yg digunakan u/ kondisi klinis yg berbeda-beda.
- **POLIFARMASI** > Meningkatkan ROTD
- Lanjut usia = >60 th.



Next...

- Berbeda dari orang dewasa muda dalam hal komorbiditas, polifarmasi, farmakokinetik dan kerentanan yang lebih besar terhadap reaksi obat yang merugikan (ADR) □populasi khusus.
 - Faktor□Perubahan distribusi massa tubuh, fungsi ginjal, kapasitas metabolisme, dan perubahan kadar protein darah (Mangoni dan Jackson, 2003; Notenboom et al., 2014).
 - Mayoritas ADR pada orang tua adalah Tipe A, berpotensi dapat dihindari ---- terkait dengan obat yang biasa diresepkan.
- 
- 

Sifat ADR pada orang tua

- ❑ ADR bisa sulit u/ diidentifikasi.
- ❑ Tantangan khusus adalah bahwa ADR biasanya muncul sebagai gejala atau masalah yg sudah lazim pada orang tua misalnya pusing, jatuh atau kebingungan.
- ❑ Mudah bagi dokter u/ mengabaikan kemungkinan ADR, yang mengakibatkan kaskade obat → satu obat digunakan u/mengobati efek samping obat lain.
- ❑ Sindrom geriatri akut --- (delirium, jatuh, pusing, inkontinensia urin) diidentifikasi sbg target khusus u/ rasionalisasi pengobatan.



Risiko ADR meningkat dari 13% pada seseorang yang mengonsumsi dua obat menjadi 58% saat mengonsumsi lima dan 82% saat mengonsumsi tujuh atau lebih → polifarmasi.



Faktor risiko ADR pada ortu

- Penurunan metabolisme obat pada orang tua yang lemah dibandingkan dengan orang tua yang bugar.
- Penghuni panti jompo cenderung lemah dengan beban penyakit yang tinggi dan tingkat fungsional yang buruk.

◆ Delirium

- Delirium terjadi pada 10-31% pasien rawat inap rumah sakit yang secara medis tidak sehat > p↑ LOS, p↑ mortalitas, pemulihan fungsional dan kognitif buruk, p↑ kemungkinan pulang ke perawatan residensial dan onset dini demensia.
 - Etiologi delirium --- multifactorial.
 - Polifarmasi dan persepsian yg tidak tepat --- faktor risiko delirium, dan menjadi penyebab pada 12-39% kasus.
 - penggunaan analgesik opioid --- faktor risiko; terhitung 37% dari semua delirium yang diinduksi obat dalam satu studi kecil pasien rawat inap medis berusia >70 tahun.
- 

Table 1

Medications that increase the risk of falls

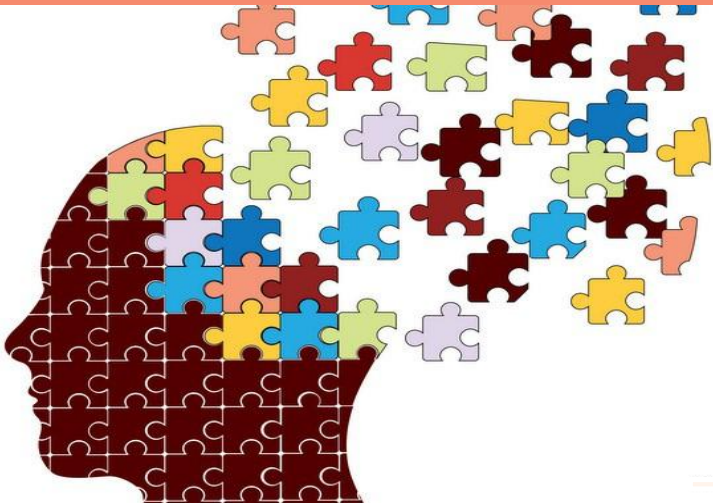
Medication class	Level of evidence [51]
Hypnotics and sedatives	Level II (3 cohort, 3 cross sectional, 1 case control)
Neuroleptics and antipsychotics	Level II (3 cross sectional, 1 cohort, 1 case control)
Antidepressants	Level II (4 cross sectional, 2 cohort, 3 case control)
Benzodiazepines	Level II (4 cross sectional, 4 cohort, 3 case control)
Antihypertensives	Level II (3 cohort, 2 case control, 1 cross sectional)

Table 2

Medications that increase the risk of delirium

Medication class	Level of evidence [57]
Opioids	Level II (3 cohort)
Benzodiazepines	Level II (5 cohort, 1 cross sectional)
Calcium channel blocker	Level III (1 cohort)
Antihistamines	Level II (1 cohort)

Clostridium difficile infeksi sebagai komplikasi penggunaan antibiotik spektrum luas, p↑ mortalitas dan risiko stroke terkait dengan antipsikotik pada pasien dengan demensia.



multimodalitas

- Multimorbiditas mengacu terjadinya dua atau lebih kondisi medis atau kejiwaan, yang mungkin atau mungkin tidak secara langsung berinteraksi satu sama lain dalam individu yang sama.
- Usia 65-85>dalam penelitian
- Peningkatan multimorbiditas pada orang tua menyebabkan peningkatan resep pada populasi ini.
- Polifarmasi meningkatkan risiko interaksi obat dan efek samping.
- Individu lanjut usia dapat sangat berbeda dari orang lain pada usia yang sama dalam hal kesehatan, kecacatan dan cadangan fisiologis.

Mencegah reaksi obat yang merugikan dalam praktik klinis

- Langkah umum u/ mempromosikan peresepan yg baik pada orang tua dan u/ mencegah kejadian obat yang merugikan termasuk **identifikasi yang cermat dan dokumentasi diagnosis, pengobatan dan ADR sebelumnya.**
- Dosis obat harus **dititrasi** dengan hati2 --- dari dosis awal yang rendah
- pasien secara aktif dipantau u/perkembangan efek samping.
- Gejala baru harus dipertimbangkan sbg kemungkinan ADR u/ mencegah spiral polifarmasi.



Next...

- Rekonsiliasi obat > diperlukan.
- Pertimbangkan obat non resep □cth : obat herbal
- Obat2an alternatif dan indikasinya---meskipun saat ini belum dibuktikan dengan uji klinis yg berkualitas baik, indikasi umum dan interaksi obat alternatif bersama dengan potensi mereka u/ interaksi dengan obat2an konvensional.
- Pertimbangkan potensi kesalahan terkait pasien.

Potentially Harmful Drugs in the Elderly: Beers List and More



Detail-Document #230907

– This Detail-Document accompanies the related article published in –
PHARMACIST'S LETTER / PRESCRIBER'S LETTER

September 2007 ~ Volume 23 ~ Number 230907

Potentially Harmful Drugs in the Elderly: Beers List and More

(B=Beers list drug; C=Canadian list drug)

Drug	Concern	Alternative Treatment
Analgesics		
Ketorolac (<i>Toradol</i>) (B); long-term use (C)	GI bleeding. ⁵	<u>Mild pain</u> : APAP, short-acting NSAID (e.g., ibuprofen)
Meperidine ^a (<i>Demerol</i>) (B); long-term use (C)	Not effective at commonly used oral doses; confusion, falls, fractures, dependency, withdrawal ^{5,15}	<u>Moderate or severe pain</u> : morphine, hydrocodone/APAP (<i>Vicodin</i> , etc), oxycodone (<i>OxyContin</i> , etc), oxycodone/APAP (<i>Percocet</i> , etc), fentanyl patch (<i>Duragesic</i>) ¹⁹
Pentazocine (<i>Talwin</i>) (B); long-term use (C)	More CNS effects (e.g., confusion, hallucinations) than other opioids; ceiling to analgesic effect ⁵	<u>Topicals (neuropathic pain, arthritis)</u> : lidocaine (<i>Lidoderm</i>), capsaicin (<i>Zostrix</i> , etc)
Propoxyphene (e.g., <i>Darvon</i> , etc) (B)	No better than acetaminophen, but has narcotic AE ⁵	

Levels of Evidence

In accordance with the trend towards Evidence-Based Medicine, we are citing the **LEVEL OF EVIDENCE** for the statements we publish.

Level	Definition
A	High-quality randomized controlled trial (RCT) High-quality meta-analysis (quantitative systematic review)
B	Nonrandomized clinical trial Nonquantitative systematic review Lower quality RCT Clinical cohort study Case-control study Historical control Epidemiologic study
C	Consensus Expert opinion
D	Anecdotal evidence In vitro or animal study

Adapted from Siwek J, et al. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician* 2002;65:251-8.

Potentially Harmful Drugs in the Elderly: Beers List

Drug or Drug Class	Concern(s)	Other Considerations (e.g., drug interactions, alternatives) ^b
Tricyclics, continued		Alternatives for depression: SSRI (not paroxetine), SNRI, or bupropion,⁵ depending on comorbidities. For help choosing an alternate antidepressant, see our chart, <i>Choosing and Switching Antidepressants</i>. Alternatives for neuropathic pain may include SNRIs, gabapentin, pregabalin, capsaicin, or lidocaine patch (U.S.), depending on concomitant conditions. For more help choosing, see our chart, <i>Pharmacotherapy of Neuropathic Pain</i>. Alternatives for insomnia: Consider nonpharmacologic interventions.⁵ To help explain these to patients, use our patient education handout, <i>Strategies for a Good Night's Sleep</i>. Failing this, consider melatonin.¹³
Antigout		
Colchicine in patient with CrCl <30 mL/min.	Increased risk of bone marrow toxicity, GI adverse effects, neuromuscular adverse effects. Use reduced dose. Monitor for adverse effects.	Alternatives: corticosteroid. ¹⁷
Probenecid in patient with CrCl <30 mL/min.	Ineffective. Avoid.	Alternative uricosuric agents (if xanthine oxidase inhibitor not appropriate): fenofibrate, losartan, sulfapyrazone (Canada). ¹⁷
Antihistamines		
Anticholinergic antihistamines (A, H): brompheniramine, carbinoxamine, chlorpheniramine, clemastine, cyproheptadine, dexchlorpheniramine, diphenhydramine (oral), doxylamine, hydroxyzine (see CNS section for meclizine)	Anticholinergic effects (e.g., confusion, cognitive impairment, delirium, dry mouth, constipation, urinary retention). Elimination reduced in elderly. Tolerance to hypnotic effect.	Diphenhydramine may be appropriate in acute treatment of severe allergic reactions. Of special concern in patients with dementia, cognitive impairment, delirium or high risk of delirium, lower urinary symptoms, or BPH (avoid in men). Avoid combining drugs with anticholinergic effects (risk of cognitive decline). Alternatives: for allergy, nasal saline, nasal steroid, 2nd generation antihistamine (e.g., cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, loratadine).¹⁶ For sleep, consider nonpharmacologic interventions.⁵ To help explain these to patients, use our patient education handout, <i>Strategies for a Good Night's Sleep</i>. Failing this, consider melatonin.¹³

A = hindari (*avoid*) pada sebagian besar lansia (tidak berlaku untuk pasien perawatan paliatif/hospis).

C = gunakan (*use*) dengan hati-hati pada orang tua.

H = Obat-obatan berisiko tinggi (*high*) pada lansia per Pengukuran Kualitas CMS



More . .

2019 AGS BEERS CRITERIA®

TABLE 1. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE), Strength of Recommendation (SR)
Anticholinergics *	
First-generation antihistamines:	Avoid
■ Brompheniramine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity
■ Carbinoxamine	
■ Chlorpheniramine	
■ Clemastine	
■ Cyproheptadine	Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate
■ Dexbrompheniramine	<i>QE = Moderate; SR = Strong</i>
■ Dexchlorpheniramine	
■ Dimenhydrinate	
■ Diphenhydramine (oral)	
■ Doxylamine	
■ Hydroxyzine	
■ Meclizine	
■ Promethazine	
■ Pyrilamine	
■ Triprolidine	
Antiparkinsonian agents	Avoid
■ Benztropine (oral)	Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more effective agents available for treatment of Parkinson disease
■ Trihexyphenidyl	<i>QE = Moderate; SR = Strong</i>





Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

<https://www.guidelinecentral.com/guideline/340784/#>

Pertimbangkan potensi kesalahan terkait pasien

- Cth kategori obat yang paling sering terlibat □ hipoglikemik, obat kardiovaskular, antikoagulan, analgesik non-opioid dan diuretik.
- Kesalahan pasien sebagian besar terjadi dalam pemberian obat, kegagalan u/ mengikuti saran klinis dan modifikasi otonom dari jadwal pengobatan.
- Faktor pasien yg meningkatkan risiko kesalahan □ gangguan kognitif, penyakit mental, penglihatan buruk dan ketangkasan fisik.
- Kesalahan lebih mungkin terjadi pada pasien dengan rezim pengobatan yg kompleks.

Peresepan & Pemberian obat

- Tepat peresepan □ menggunakan obat2an yg memiliki bukti baik u/penggunaannya, dan menghindari obat2an yg tidak diindikasikan secara klinis atau tidak mungkin efektif.
- 4 kelas obat prognostik kardiovaskular utama (aspirin, ACE inhibitor, adrenoceptor blocker dan p↓ lipid) ----- mengurangi risiko relatif kejadian vaskular di masa depan sekitar 25% □ bila diresepkan secara terpisah.
- Efek kumulatif dari keempat obat bersama dengan modifikasi gaya hidup dan manajemen tekanan darah secara teoritis dapat memberikan hasil yang sangat menguntungkan.

Pertimbangkan tujuan terapeutik

- ketika mempertimbangkan tujuan terapeutik u/ pasien usia lanjut, perhatian harus diberikan □ mempertahankan harapan hidup, waktu sampai manfaat pengobatan, tujuan perawatan dan target pengobatan
- Risiko: rasio manfaat setiap obat harus ditinjau secara bergantian.
- Ada bukti bahwa banyak pasien dengan penyakit terminal yg diketahui dan harapan hidup yg terbatas terus minum obat u/ pencegahan sekunder dan pengobatan penyakit kronis sampai kematian---meningkatkan kemungkinan ADR dan berpotensi menambah morbiditas pada fase terakhir kehidupan.
- Penggunaan indikator peresepan □beers criteria, Ada bukti bahwa kriteria STOPP mengidentifikasi peresepan yg berpotensi tidak tepat dan dapat meningkatkan kualitas peresepan di komunitas dan pengaturan akut.

Sistem berbasis komputer

- Sistem berbasis komputer memiliki potensi u/ memperingatkan dokter tentang kemungkinan interaksi atau kesalahan obat.
- penggunaan sistem komputer yg memperingatkan seorang pemberi resep terkait kesalahan resep, menampilkan pedoman yang relevan, menyarankan dosis, frekuensi dan kemungkinan pengobatan alternatif menunjukkan perbaikan yg signifikan dalam perilaku peresepan.

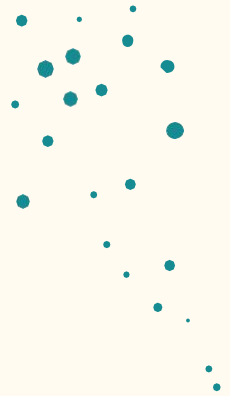
Simpulan

- ❑ Peresepan yg tidak tepat dapat dikurangi dengan kepatuhan terhadap pedoman peresepan, pemantauan yg sesuai dan tinjauan pengobatan secara teratur. Mengingat heterogenitas dalam populasi yg lebih tua, memberikan perawatan individual sangat penting u/ mencegah ADRs.
- ❑ Sebagian besar upaya saat ini u/ mendeteksi *adverse drug events* (ADE) dipusatkan pada sistem pelaporan sukarela, pelacakan kesalahan manual retrospektif, dan audit bagan yang berbeda.
- ❑ sebagian besar ADE dapat diprediksi dan dihindari sebelumnya.

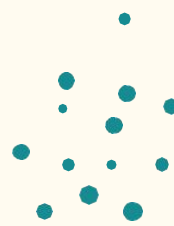
Reference

- Nora dkk, 2016, Faktor Risiko Umur Lansia terhadap Kejadian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki pada Pasien Hipertensi, Diabetes, Dislipidemia di Tiga Puskesmas di Kota Depok. Jurnal Kefarmasian Indonesia. Vol.6 No.1-Feb. 2016:60-67
- Adverse drug reactions in special populations – the elderly.
DOI:10.1111/bcp.12596

MESO PEDIATRI

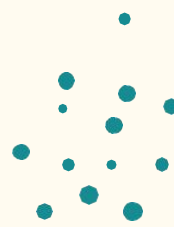


Introduction



- Meskipun ada kesan bahwa anak2 berada pada risiko yg lebih rendah daripada orang dewasa u/ ADR, pada kenyataannya sejumlah faktor erat dengan terapi pediatrik menempatkan kelompok anak2 tertentu pada risiko tinggi u/ efek samping terkait dengan terapi.
- Mengingat pentingnya keamanan obat, pemahaman tentang klasifikasi diagnostik untuk ADR dan bagaimana mendekati kemungkinan ADR secara klinis □ keterampilan utama bagi apoteker pediatrik.
- Ketika terapi obat untuk anak2 berkembang, menjadi lebih kompleks, dan mulai menggunakan molekul dan biologi baru, akan ada peningkatan kebutuhan apoteker pediatrik u/ lebih terlibat dalam perawatan klinis, pendidikan, dan penelitian.

Next...

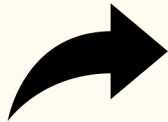


- Amandemen Kefauver-Harris pada Food and Drug Act, yang ditandatangani menjadi undang2 sbg tanggapan atas tragedi **Thalidomide** pada tahun 1961 □ **meningkatkan keamanan pengobatan.**
- Dokter menggunakan obat baru u/ anak2 --- **sering dipandu o/ pengalaman daripada bukti.**
- sebanyak 75% dari obat resep tidak disetujui dan **penggunaan di luar label.**



Reaksi Obat yang Merugikan pada Anak-anak

- Karya klasik Lazarou dan rekan menetapkan bahwa pasien **rawat inap** >risiko signifikan menderita ADR.
- Farmakoterapi pada anak2 agak unik dibandingkan dengan pada orang dewasa ---- dalam hal distribusi **terapi yang jauh lebih sedikit.**
- Untuk persetujuan obat baru, otoritas pemerintah harus menilai keamanan, kemanjuran, dan kualitasnya.



Secara historis ada kesan bahwa anak-anak memiliki risiko ADR yang lebih rendah daripada orang dewasa.

ROTD

- risiko reaksi **serum sickness terhadap cefaclor** (1% pada balita dibandingkan dengan 1:1000 untuk orang dewasa),
- risiko **cedera hati akibat asam valproat** (lebih sering terjadi pada anak <usia 5 tahun daripada di negara lain (india))
- **risiko ruam kulit yang serius penggunaan lamotrigin** (usia <13 tahun menjadi faktor risiko).



Faktor Risiko Reaksi Obat yang Merugikan pada Anak*

* *Dimodifikasi dari Rieder¹⁶ dan Gallagher dkk :*

- Riwayat reaksi obat yang merugikan sebelumnya
- Usia yg ekstrim $\square$ cth : usia <2th (kematian cukup besar)
- Gangguan fungsi ginjal & hati
- polifarmasi
- Jenis kelamin wanita
- Polimorfisme genetik tertentu
- Penggunaan anestesi umum
- Penggunaan obat diluar label

Faktor Risiko Reaksi Obat yang Merugikan pada Anak*

- Belum sempurnanya perkembangan farmakologi,
- belum matangnya sistem imun anak, kekurangan formulasi sediaan yang sesuai untuk anak,
- paparan akibat penggunaan obat oleh ibu yang hamil atau melalui ASI,
- kesulitan dalam berkomunikasi dan divergensi penyakit mereka dari orang dewasa menjadi faktor resiko lain terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki pada anak.

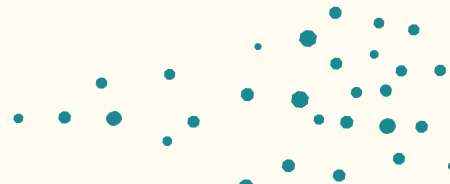


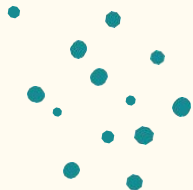
„Anak-anak berisiko tinggi mengalami ADR salah satunya karena seringkali mereka **tidak bisa mengekspresikan reaksi yang timbul akibat pemakaian obat** mereka sehingga menyebabkan mereka berada posisi yang cenderung berisiko mengalami kegagalan terapi.” _



Next...

- Pasien anak (pediatri) >berusia 2 - 12 tahun.
- Kelompok usia neonatal >usia 0-2 tahun
- Pertimbangan khusus dalam terapi pasien terkait dengan imaturitas organ anak sehingga fungsi fisiologis belum berjalan optimal □ menyebabkan farmakokinetika obat yang dikonsumsi pasien anak dan dewasa berbeda.
- Perbedaan farmakokinetik □ ADME.
- Perubahan farmakokinetik akan menimbulkan efek yang berbeda pada pediatri dan cenderung efek yang lebih besar dan lebih dari kadar toksik minimum apabila dosis yang sama dengan pasien dewasa (Allegaert, Smith, dan den Anker, 2012).





Tabel 2. Daftar Poin Pertanyaan Terkait Manajemen ADRs atau MESO di Bangsal Inap Bagian/SMF Anak RSUP.DR.M.Djamil Padang

No	Pertanyaan
1	Defenisi tentang Farmakovigilans
2	Pengetahuan tentang ROTD atau MESO
3	Pengalaman tentang kasus ROTD lengkap dengan kronologisnya (semua kasus yang diingat)
4	Kondisi yang paling beresiko mengalami ROTD
5	Pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap terjadinya ROTD
6	Pengaruh komplikasi penyakit terhadap terjadinya ROTD
7	Faktor lain yang mempengaruhi terjadinya ROTD pada pasien anak
8	Frekuensi terjadinya ROTD
9	Obat yang beresiko menyebabkan ROTD
10	Pengalaman ROTD yang disebabkan karena penggunaan produk herbal, vaksin, produk darah/biologi lainnya
11	Pengetahuan tentang penanganan ROTD
12	Pengetahuan tentang pelaporan ROTD, kapan dan bagaimana cara pelaporannya
13	Pengatahuan tentang pedoman ataupun sumber informasi tentang ROTD pada anak
14	Pendapat tentang perlunya pemantauan terhadap obat yang diberikan kepada pasien anak
15	Permasalahan yang memperbesar resiko ROTD pada pasien anak
16	Pendapat tentang perlunya instrumen atau panduan yang bisa digunakan untuk mewaspadai ataupun menghindari terjadinya ROTD
17	Pengetahuan tentang peresepan off-label dan peresepan obat off-label pernah / sering digunakan pada bangsal ini.



Jurnal Sains Farmasi & Klinis

p-ISSN: 2407-7062 | e-ISSN: 2442-5435
homepage: <http://jsfk.farmasi.unand.ac.id>
DOI : 10.25077/jsfk.6.2.95-103.2019

ORIGINAL ARTICLE

J Sains Farm Klin 6(2),95–103 (Agustus 2019)



Studi Kualitatif Pengetahuan Perawat tentang Adverse Drug Reaction (ADR) di Bangsal Rawat Inap Anak RSUP DR. M. Djamil Padang

(Qualitative study of nurses knowledge about adverse drug reaction (ADR) in child hospitalization wards in RSUP DR. M. Djamil Padang)

Santilla Lovia¹, Yelly Oktavia Sari¹, Dedy Almasdy¹, & Fitriisia Amelin²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Jl. Universitas Andalas, Limau Manis, Kota Padang, Sumatera Barat, Indonesia

²Rumah Sakit Umum Pusat DR. M. Djamil Padang, Jl. Perintis Kemerdekaan, Kota Padang, Sumatera Barat, Indonesia



Meja 2. Klasifikasi Efek Samping Obat*

Dapat diprediksi	Tak terduga
Efek samping	Intoleransi
Efek sekunder	Alergi/pseudoallergic
Interaksi	Idiosyncratic
Toksisitas	Psikogenik

* Dimodifikasi dari Rieder¹⁶ dan Rawlins dan Thompson.⁴⁴



Lima A—Pendekatan Klinis terhadap Kemungkinan Efek Samping Akibat Obat*

01 Appreciation

02 Assessment

03 Analysis

04 Assistance

05 Aftermath



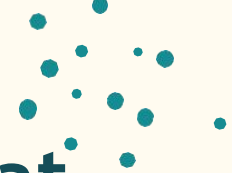
Pendekatan Klinis untuk ADRs

- ❖ **ADRYang dapat diprediksi :** ADRyang dapat diantisipasi berdasarkan farmakologi obat yang diketahui.
 - Pola ADRini --- jenis ADRyang paling umum, dan ADR ini cenderung kurang parah dan sering sembuh sendiri.
 - ADR tipikal yang dapat diprediksi termasuk efek samping—yang biasanya merupakan efek di luar target seperti tremor tangan yang terkait dengan albuterol yang dihirup—dan efek sekunder, seperti kolitis pseudomembran karena terapi lincosamide.
 - ADR diprediksi lainnya termasuk interaksi, yang mungkin obat- obat, obat-penyakit, atau obat-makanan di alam.
 - Jenis lain seperti toksisitas.

ADR yang tidak dapat diprediksi

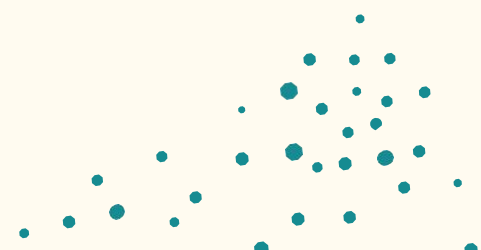
- ADR yang tidak dapat diprediksi adalah mereka yang evolusinya, meskipun mungkin dipahami sampai tingkat tertentu, tidak dapat diprediksi berdasarkan farmakologi obat yang diketahui.
- Kurang umum— sering kali parah.
- banyak ADR yang fatal adalah ADR yang tidak terduga
- Pola ADR yang tidak dapat diprediksi termasuk "intoleransi," di mana bagian pasien yang rentan mengalami efek samping yang melumpuhkan pada dosis biasa (misalnya, menonaktifkan tinitus selama terapi salisilat dosis rendah), dan "reaksi alergi/ pseudoalergi: (seperti alergi penisilin).
- ADR idiosinkratik seringkali sangat parah, □ Sindrom Stevens- Johnson yang terkait dengan terapi sulfonamida atau agranulositosis terkait clozapine.
- Pola ADR yang terakhir dan sangat sulit untuk diatur melibatkan ADR psikogenik---sejenis efek samping yang sulit bagi dokter dan melumpuhkan pasien.

Farmasi Anak dan Keamanan Obat



Saat ini ada lebih dari 3600 produk terapi yang tersedia untuk perawatan anak-anak di Amerika Serikat dan Kanada, dengan sekitar 20 hingga 30 obat baru memasuki pasar setiap tahun.

Bagaimana di Indonesia ??



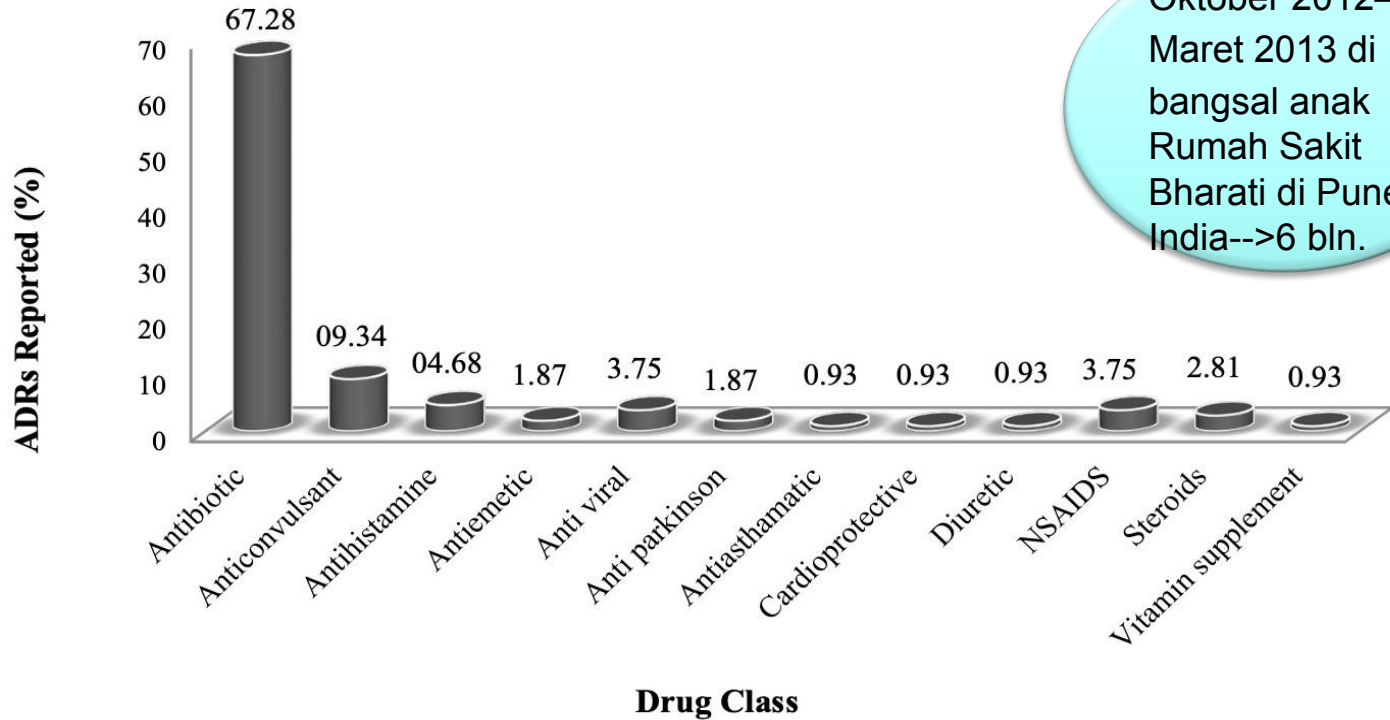
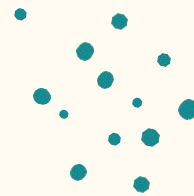


Figure 2 Drug Class Responsible for ADRs

Table 2 Antibiotic Class Responsible for ADRs

Antibiotic Class	ADRs Reported n (%)
Penicillins	21 (29.2)
Cephalosporins	24 (33.3)
Aminoglycosides	12 (16.7)
Macrolides	2 (2.8)
Sulphonamides	4 (5.6)
Fluoroquinolones	1 (1.4)
β Lactamase Inhibitors	6 (8.3)
Carbapenems	1 (1.4)
Nitrobenzene derivative	1 (1.4)

**Table 3 Distribution of Antibiotics Causing ADRs**

Antibiotic	ADR
Ampicillin, Cloxacillin, Amoxicillin, Clavulanic Acid, Vancomycin, Levofloxacin, Ceftriaxone	Rash
Ceftriaxone, Ampicillin, Cloxacillin, Amikacin, Cephadrine,	Fever
Ampicillin, Cloxacillin, Clavulanic Acid, Amoxicillin, Ceftriaxone, Vancomycin, Meropenam, Amikacin, Trimethoprim, Sulfadoxin	Vomiting
Amoxicillin, Clavulanic Acid, Ceftriaxone, Ampicillin, Cloxacillin, Amikacin, Piperacillin, Tazobactam, Azithromycin,	Diarrhoea
Chloramphenicol, Sulfadoxin, Pyrimethamine	Anemia
Amoxicillin, Clavulanic Acid	Swelling
Piperacillin	Thrombocytopenia
Vancomycin	Facial Puffiness
Amikacin	Hypokalemia

Tenaga profesional kesehatan

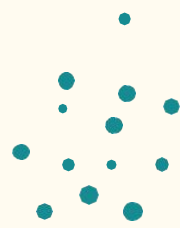
Table 5 ADRs Reported

Profession	ADRs Reported n (%)
Clinical Pharmacist	87 (81.30)
Residents	14 (13.08)
Physician	6 (5.62)
Nurse	0
Patient	0

Farmasi menulis resep??

perubahan legislatif yang mengizinkan peresepan oleh apoteker memungkinkan peningkatan keterlibatan dalam—dan mewajibkan peningkatan tanggung jawab untuk—seleksi terapi untuk anak-anak.





Peran farmasi dalam perawatan pediatrik

- apoteker klinis>bagian penting dari tim perawatan pediatrik, terutama di bidang2 seperti Unit Perawatan Intensif Neonatal dan tim yang mengelola anak dengan penyakit kronis yang kompleks.
- Dalam konteks ini, peran farmasi pediatrik menjadi bagian yang semakin penting dari strategi keselamatan pasien yang kuat.
- Pendidikan adalah bidang lain di mana farmasi anak dapat memainkan peran penting dalam mengajarkan keterampilan yang erat dengan keselamatan pasien dan obat.
- apoteker pediatrik dapat mengisi peran yang berharga sebagai pendidik dan advokat pasien.



Reference....

- **Adverse Drug Reactions in Children: Pediatric Pharmacy and Drug Safety.** DOI: 10.5863/1551-6776-24.1.4
- *Qualitative study of nurses knowledge about adverse drug reaction (ADR) in child hospitalization wards in RSUP DR. M. Djamil Padang.* **DOI :** 10.25077/jsfk.6.2.95-103.2019
- **A Prospective Study of Adverse Drug Reactions in 1 Month–12 Years Old Pediatric Patients.** DOI: 10.15416/ijcp.2015.4.1.17
- **Dewi dan Nialiana.2020. OFF-LABEL PEDIATRIC DRUG USE IN INDONESIA: A SYSTEMATIC REVIEW.** JFSP Vol.6, No.1, Bulan April 2020, Hal : 39-50, ISSN: 2549-9068, eISSN: 2579-4558

MESO

Gastrointestinal

NSAID, Bisphosphonates, and Others

NSAID

Tujuan:

- Mengidentifikasi mekanisme kerja NSAID.
 - Menjelaskan potensi efek samping NSAID.
 - Tinjau potensi toksisitas NSAID.
 - Meringkas strategi tim interprofessional untuk meningkatkan perawatan dan hasil saat menggunakan terapi NSAID.
- Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah kelas obat yang disetujui FDA untuk digunakan sebagai **agen antipiretik, antiinflamasi, dan analgesik.**



Classification and Mechanism of Action

NSAID

Non steroidal anti-inflammatory Drugs

<https://pharmacompanion4u.blogspot.in/>

*Classification- KD

Non-Selective
COX Inhibitor

Preferential
COX₂ Inhibitor

Nimesulide, Diclofenac,
Aceclofenac, Meloxicam, Etodolac

Selective
COX₂ Inhibitor

Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib

Analgesic-Antipyretic
with poor
Anti-inflammatory
Action

Category	Example
Salicylates	Aspirin
Propionic acid derivative	Ibuprofen , Naproxen, Ketoprofen, Flurbiprofen
Fenamate	Mephenmic acid www.facebook.com/pharmavideo/
Enolic acid derivative	Piroxicam, Tenoxicam
Acetic acid derivative	Ketorolac, Indomethacin , Nabumetone
Pyrazolone derivative	Phenylbutazone, Oxyphenbutazone

Example
Paracetamol (Acetaminophen)
Metamizol, Propiphenazone
Nefopam

*Constitutive = Constant Production

Enzim COX

- dalam pengelolaan penyakit radang --menghambat siklooksigenase (COX) dan menghambat produksi prostaglandin (Vane, 1971).
- Ada dua isoform COX □ COX-1 dan COX-2.
- **Prostaglandin** melindungi gastrointestinal bagian atas mukosa dari kerusakan dan merupakan produk dari aktivitas **COX-1**, isoform konstitutif.
- **COX-2**, adalah enzim yang diinduksi untuk menghasilkan **prostaglandin lain** yang memediasi rasa sakit dan peradangan.
- **Efek terapeutik** yang menguntungkan dari non selektif --dikaitkan dengan penghambatan dari enzim COX-2, sedangkan **efek toksik** pada saluran cerna bagian atas adalah akibat dari penghambatan COX-1 (Vane dan Botting, 1998).
- □ **osteoarthritis dan pada rheumatoid arthritis**---memiliki inhibitor COX-2 serupa untuk NSAID konvensional dalam mengurangi nyeri dan meningkatkan status fungsional tetapi berhubungan dengan insiden perforasi gastrointestinal bagian atas yang lebih rendah, ulser dan perdarahan (Clemett dan Goa, 2000; Hawkey et al., 2001).

esofagitis

Kausal : doksisislin, tetrasiklin hidroklorida, oxytetracycline, pivmecillinam), kalium, chloride, alendronate, ferrous sulphate and ferrous, succinate, quinidine, naproxen, aspirin, emepromium, bromide, pinaverium bromide and alprenolol

Lesi GI atas

Peringkat tertinggi untuk risikonya adalah **tolmetin, piroxicam dan ketoprofen**, dengan risiko terbesar adalah dengan **azapropazone** GI Bleeding, ulkus perforasi.

- ADRs gastrointestinal bagian atas efeknya paling rendah □ **ibuprofen dan diklofenak.**
- risiko tinggi toksisitas gastrointestinal bagian atas □ **Piroxicam dan azapropazone**

Lesi intestinal

Diusus kecil □ Enteropathy, striktur, lesi, bleeding, perforasi. ulkus kolon, perforasi usus besar dan perdarahan, komplikasi divertikular penyakit (perforasi, fistula dan perdarahan) dan relaps penyakit radang usus



Lesi GI Atas

Peringkat tertinggi untuk risikonya adalah **tolmetin, piroxicam dan ketoprofen, dengan risiko terbesar adalah dengan azapropazone** > GI Bleeding, ulkus perforasi.

Rawat
Inap

Gangguan fungsi gastrointestinal sering dihubungkan dari berbagai kelas obat-- Terutama pasien di RS (Rawat Inap).

Geriatric

50% dari semua NSAID resep untuk orang berusia di atas **60 tahun (> berisiko)**

Kombinas
i

- **gabungan NSAID dan kortikosteroid** dikaitkan dengan sekitar 2-3x risiko toksisitas gastrointestinal

Riwayat penyakit
GI

- Pasien dengan **riwayat peptik di masa lalu; penyakit maag** yang menerima NSAID

↳ **risiko 4x lipat**

first month of

RESIKO terbesar ↳ **bulan pertama penggunaan NSAID**

Choice of NSAID

- **ibuprofen dan diklofenak (DISUKAI)** VS indometasin, piroksikam, atau naproxan-yang lebih gastrotoksik.
- Dalam **situasi di mana diagnosis tidak pasti** obat harus dipilih **secara empiris** dan diberikan selama **seminggu atau lebih** dan **jika responsnya memadai** dilanjutkan sampai efek samping mengharuskan penarikannya.
- **Osteoarthritis** **□** **pct** lebih disukai drpd ibuprofen (1g setiap 6 jam).
- **Spondilitis ankilosa** **□** **indometasin**.
- Pencegahan stroke, profilaksis pasca infark miokard, dan pasien dengan fibrilasi atrium **□** **aspirin** --- sifat antiplatelet yang unik dari asetilasi dan menyebabkan inaktivasi ireversibel isoform siklooksigenase-1 dalam trombosit.
- **kemoprevensi kanker usus besar** **□** **aspirin**.
- meredakan nyeri **lebih** **dehidrasi** baik daripada NSAID lainnya **□** **asam mefenamat**.

NSAID use in Children

- Pengobatan harus dimulai dengan dosis rendah dan respon harus ditunggu
- jika respons memadai, pengobatan dilanjutkan selama satu minggu karena sebagian besar efek samping NSAID muncul pada minggu pertama
- Dalam kasus tidak ada respon, perubahan NSAID harus dipertimbangkan.
- Dispepsia persisten adalah salah satu efek samping NSAID yang paling sering dan dengan beberapa pengecualian dapat menjadi indikator timbulnya toksisitas gastrointestinal (GI) di masa depan.
- celecoxib, nabumatone, dan etodolac 4x lipat menyebabkan GI bleeding.
- Aspirin + NSAID lain : menghambat efek kardioprotektif aspirin.
- Penggunaan NSAID pada anak2: parasetamol, aspirin, naproxan, dan sekarang nimesulide.
- Nimesulid lebih unggul harga mahal dibanding NSAID lain—ISPA.
- Aspirin tidak direkomendasikan sebagai obat analgetik dan antipiretik rutin pada penyakit virus (varicella, influenza), masa kanak2 **sindrom Reyes**.
- agen anti-inflamasi dalam pengelolaan demam rematik dan artropati masa kanak-kanak aspirin.

Waspada penggunaan NSAID

Disease	ADR	keterangan
Penyakit radang usus (IBD)	menyebabkan perdarahan lambung dan membentuk ulserasi pada lapisan lambung.	Pereda nyeri seperti parasetamol atau obat-obatan yang mengandung yang memperlambat buang air besar merupakan obat yang lebih aman untuk meredakan nyeri pada IBD.
Risiko disfungsi seksual	Uji klinis yang dilakukan pada subjek Finish pada tahun 2005 menunjukkan penggunaan NSAID jangka panjang selama >3 bulan dengan peningkatan risiko disfungsi ereksi	Perlu penelitian lebih lanjut
Efek sistem kardiovaskular	Aspirin dosis sangat tinggi terbukti meningkatkan curah jantung untuk memenuhi peningkatan kebutuhan oksigen perifer dan dapat menyebabkan vasodilatasi langsung.	Dosis toksik menekan pusat vasomotor dan menurunkan tekanan darah karena peningkatan kerja jantung juga sebagai retensi natrium dan air
Photosensitivity	- Asam 2-arilpropionat adalah yang paling mungkin untuk menghasilkan reaksi fotosensitifitas, tetapi NSAID lain juga terlibat termasuk piroksikan, diklofenak dan benzydamin. Benoxaprofen sejak ditarik dari pasaran karena hepatotoksitas. Menjadi NSAID paling fotoaktif.	Mekanisme fotosensitifitas yang bertanggung jawab atas aktivitas foto tinggi dari asam 2-arilpropionat adalah dekaboksilasi siap dari bagian asam karboksilat.
NSAID in pregnancy	- NSAID tidak dianjurkan selama kehamilan, terutama selama trimester ketiga. - Sementara NSAID sebagai kelas bukan teratogen langsung, dapat memicu penutupan prematur duktus arteriosus janin dan ADR ginjal pada janin. - NSAID juga terkait dengan kelahiran prematur dan keguguran Aspirin - Indometasin juga digunakan pada kehamilan untuk mengobati polihidramnion dengan mengurangi produksi urin janin melalui penghambatan aliran darah ginjal janin.	Rekomendasi menggunakan paracetamol
Respiratory action	- Pada dosis antiinflamasi, respirasi dirangsang oleh tindakan perifer (peningkatan produksi CO₂) dan sentral (peningkatan sensitivitas pusat pernapasan terhadap CO₂). - Hiperventilasi menonjol pada keracunan salisilat. Peningkatan lebih lanjut di tingkat salisilat menyebabkan depresi, kegagalan pernapasan, dan kematian.	
Acid-base/ electrolyte balance	- alkalosis respiratorik yang dikompensasi oleh peningkatan ekskresi HCO₃- ginjal (dengan menyertai Na⁺, K⁺, dan air) Aspirin 4-6g/hari. - Dosis lebih tinggi : depresi pernafasan dengan retensi CO₂, sementara produksi CO₂ yang berlebihan terus berkembang menjadi asidosis respiratorik. - Dehidrasi terjadi pada keracunan karena peningkatan kehilangan air dalam urin.	

Cardiovascular Risk in NSAID

- aspirin, COX-2i selektif yang lebih baru dan antiinflamasi tradisional --- meningkatkan risiko infark miokard, stroke.
- tidak direkomendasikan u/ px dg serangan jantung sebelumnya --- me↑ risiko kematian dan infark miokard berulang.
- **naproxen** yang paling tidak berbahaya dari selain aspirin (dosis rendah) --- risiko 2x lipat gagal jantung pada orang tanpa **riwayat penyakit jantung**.
- **Riwayat jantung** → penggunaan NSAID >10 kali lipat peningkatan gagal jantung.
- Jika hubungan ini terbukti kausal, peneliti memperkirakan bahwa NSAID akan bertanggung jawab hingga 20 % rawat inap di rumah sakit untuk **gagal jantung kongestif**.
- Px dg gagal jantung → NSAID me↑ risiko kematian (rasio bahaya) sekitar **1,2-1,3** untuk **naproxen** dan **ibuprofen**, **1,7** untuk **rofecoxib** dan **celecoxib**, dan **2,1** untuk **diklofenak**.

BIPHOSPHONATES

- Kelompok obat bifosfonat digunakan untuk manajemen gangguan yang ditandai dengan tulang yang ditingkatkan resorpsi seperti penyakit **Paget dan osteoporosis**.

- **Alendronate**--osteoporosis, □ ADRs : esofagus dan lambung.

- **Pamidronate** --esofagitis (Lufkin et al., 1994).

- **Alendronate dan risedronate**--kerusakan mukosa lambung akut dan ulserasi lambung (Graham, 2000).
- Di antara mereka yang tidak memiliki esofagus sebelumnya atau diagnosis gangguan lambung, insiden kumulatif kejadian gastrointestinal bagian atas adalah **3,3% pada wanita, 2% pada pria dan 3% secara keseluruhan**.

other

- Suplemen enzim pankreas → penyempitan kolon asedens pd anak2.
- Dosis besar → striktur usus besar
- sediaan **ko-polimer asam metakrilat** adalah penyusun lapisan enterik--menjadi faktor kunci dalam **perkembangan fibrosing colonopathy**
- **Vaksin rotavirus** → gastroenteritis anak, risiko intususepsi
- **vaksinasi campak** --perkembangan penyakit Crohn dan kolitis ulseratif, malabsorpsi, kerusakan neurologis dan autisme .

Research

**Tabel 2. Perbandingan pembelian obat AINS untuk nyeri rematik atau indikasi lain.
(n=186.945, CI 95%)**

Pembelian Obat	Inflamasi Lain		Indikasi Nyeri, Pegal, Rematik	
	n	%	N	%
Dengan Resep Dokter	52.697	92,8	4.086	7,2
Tanpa Resep Dokter	126.11	96,9	4.050	3,1

**Tabel 3. Lama penggunaan obat AINS
(n=186.945 obat dalam 20.516 CI 95%)**

Jenis Obat	1-3 Hari		4-6 Hari		Lebih dari 7 hari		Lebih dari Sebulan/Rutin		Kalau Perlu Saja		Tidak Tahu		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rematik	0	0	0	0	0	0	8,14	100	0	0	0	0	8,14	100
Nonrematik	72,72	40,7	24,44	13,7	9,20	5,1	0	0	70,39	39,4	2,05	1,1	178,81	100
Total	72,72	38,9	24,44	13,0	9,20	4,9	8,14	4,4	70,39	37,7	2,05	1,1	186,94	100

Keterangan

% : persen

Indikasi AINS : nyeri/pegal-pegal, rematik, asam urat, sakit kepala, sakit gigi

NonAINS : penggunaan mengatasi nyeri lain

n: Jumlah Obat

Table 1. NSAIDs classification⁴

Types	Chemical components	General name of drugs
Salicylates	Second generation - <i>hydroxybenzoic acid (salicylic acid)</i>	Aspirin, diflunisal, and salsalate
Propionate acid "profens" derivatives	Derivatives of <i>arylacetic acids</i>	Ibuprofen, dexibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, fenoprofen, flurbiprofen, oxaprozin, and loxoprofen
Acetic acid derivatives	Acetic acid derivatives	Indomethacin, diclofenac, nabumetone, tolmetin, sulindac, etodolac, and ketorolac
Derivatives of <i>Enolic acid</i> "oxicams"	Fourth generation- <i>hydroxy benzothiazine Heterocycle</i>	Piroxicam, isoxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, and lornoxicam
Derivatives of <i>Fenamic acid</i> "fenamates"	Derivatives of <i>anthranilic acid</i>	Mefenamic acid, flufenamic acid, tolfenamic acid, and meclofenamic acid
Phenylpyrazolones	First generation- <i>aryl-3,5-Pyrazolidinedione</i>	Phenylbutazone, oxyphenbutazone
Selective COX-2 inhibitor	<i>Diaryl-5-membered heterocycles</i>	Celecoxib, rofecoxib, and valdecoxib
Anilides and Sulphoanilides	<i>Acetamides from aniline with or without 4-hydroxy or 4-alkoxy</i>	Acetaminophen, phenacetin, and nimesulide

Tabel 1 dan 2.

Klasifikasi
NSAID dan
faktor risiko GI
Bleeding
terkait umur

Table 2. Risk of gastrointestinal bleeding in 1 year administration of NSAIDs¹¹

Age group (Years old)	Bleeding risk (Risk in 1 year is 1 in:)	Mortality rate due to bleeding
16-45	2100	12353
45-64	646	3800
65-74	570	3353
>75	110	647



Adverse Effects

NSAIDs have well-known adverse effects affecting the :

Mechanism

Gastric adverse effects

penghambatan COX-1, mencegah pembentukan prostaglandin yang melindungi mukosa lambung. Kerusakan lebih mungkin terjadi pada pasien yang memiliki riwayat tukak lambung sebelumnya. Karena spesifik COX-1, penggunaan NSAID selektif COX-2 adalah alternatif risiko yang lebih rendah.

Renal adverse effects

karena COX-1 dan COX-2 memfasilitasi produksi prostaglandin yang berperan dalam hemodinamik ginjal. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, penghambatan sintesis prostaglandin tidak menimbulkan **pasien dengan disfungsi ginjal, prostaglandin ini memainkan peran yang lebih besar dan dapat menjadi sumber masalah bila dikurangi melalui NSAID. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain disfungsi ginjal akut, gangguan cairan dan elektrolit, nekrosis papiler ginjal, dan sindrom nefrotik/nefritis interstisial.**

Cardiovascular adverse effects

meningkat dengan penggunaan NSAID; termasuk MI, tromboemboli, dan fibrilasi atrium. Diklofenak menjadi NSAID dengan peningkatan tertinggi yang dilaporkan dalam kejadian kardiovaskular yang merugikan.

Hepatic adverse effects

kurang umum; Risiko hepatotoksitas terkait NSAID (peningkatan kadar aminotransferase) tidak terlalu umum, dan rawat inap terkait hati sangat jarang. Di antara berbagai NSAID, **Diklofenak** memiliki tingkat **efek hepatotoksik yang lebih tinggi.**

Hematologic adverse effects

terutama dengan NSAID nonselektif karena aktivitas antiplateletnya. Efek antiplatelet ini biasanya hanya menimbulkan masalah jika pasien memiliki riwayat ulkus GI, penyakit yang mengganggu aktivitas trombosit (hemofilia, trombositopenia, von Willebrand, dll.), dan dalam beberapa kasus perioperatif.

Other minor adverse effects

termasuk **reaksi anafilaktoid** yang melibatkan kulit dan sistem paru, seperti urtikaria dan penyakit pernapasan yang diperparah aspirin.

Comparative Action Between COX Inhibitor



Table 3 Comparative action between COX inhibitors

Comparative action between COX inhibitors	COX-1/COX-2 inhibitors	COX-2 inhibitors
1. Analgesic action	(+)	(+) (+)
2. Antiinflammatory action	(+)	(+) (+)
3. Antiinflammatory action	(+)	(+) (+)
4. Antiplatelet aggregators	(+)	(-)
5. Gastric mucosal damage	(+) (+) (+)	(+)
6. Renal salt/water retention	(+)	(+)
7. Delay/prolongation of labour	(+) (+)	(+)
8. Infertility	(-)	(+) (+)
9. Ductus arteriosus closure	(+)	?
10. Aspirin-like asthma	(+)	?
11. Cardio toxicity	(-)	(+) (+)

Drug interaction

Table I Drug interactions with NSAIDs.¹³

Drugs	Result
Diuretics	Decrease diuresis
Beta-blockers	Decrease antihypertensive effect
ACE inhibitors	Decrease antihypertensive effect
Anticoagulants	Increase of GI bleeding
Sulfonylurea	Increase hypoglycemic risk
Cyclosporine	Increase nephrotoxicity
Alcohol	Increase of GI bleeding

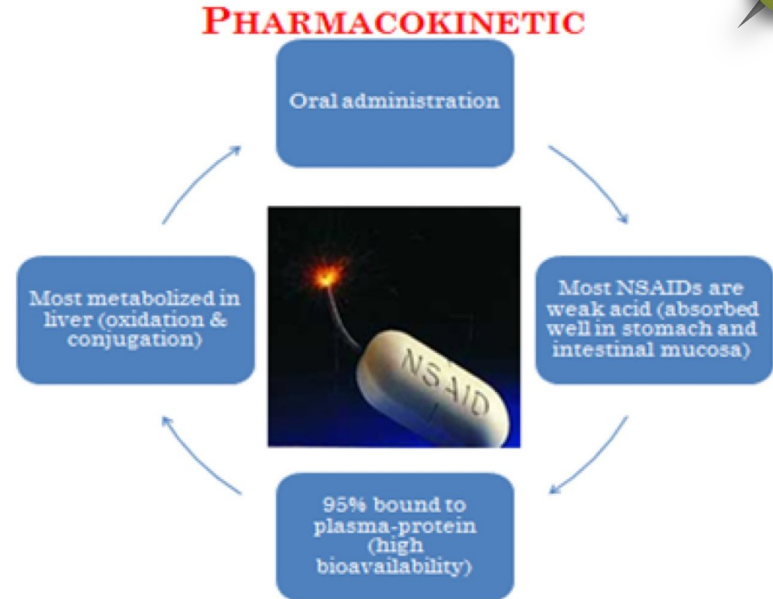


Figure 3 Pharmacological actions of non-selective NSAIDs.²⁴

Meningkatkan Hasil Tim Kesehatan

- ✓ Edukasi pasien tentang penggunaan NSAID adalah bagian penting dari perawatan yang perlu diperhatikan oleh penyedia karena banyak kemungkinan efek samping pada beberapa sistem organ yang berbeda.
- ✓ Karena efek samping ini terjadi pada tingkat yang jauh lebih tinggi pada pasien dengan komorbiditas tertentu, sangat penting bagi dokter, perawat, dan apoteker untuk memperhatikan riwayat pasien dan mendidik pasien sesuai dengan risiko dan dosis.
- ✓ Dokter yang merawat akan memulai terapi, baik untuk rejimen jangka pendek atau jangka panjang.
- ✓ Apoteker perlu memverifikasi dosis dan pemberian dan memeriksa potensi interaksi obat-obat.
- ✓ Apoteker juga harus menawarkan konseling pasien tentang cara terbaik menggunakan NSAID mereka dan meminimalkan efek samping; hal ini terutama terjadi ketika pasien menggunakan NSAID sebagai agen OTC.

MESO PREGNANCY



Fisiologi Kehamilan

- . Penyerapan obat selama kehamilan dapat diubah oleh pengosongan lambung yang tertunda dan muntah.
- . **Peningkatan pH lambung** □ penyerapan asam dan basa lemah.
- . **Perfusi hepar meningkat.**
- . **Kadar estrogen dan progesteron** yang lebih tinggi dapat mengubah aktivitas enzim hati dan meningkatkan eliminasi beberapa obat tetapi menyebabkan akumulasi obat lain.

Next...

- Volume plasma ibu, curah jantung, dan filtrasi glomerulus meningkat 30%–50% atau lebih tinggi selama kehamilan □ menurunkan konsentrasi plasma obat yang dibersihkan melalui ginjal.
- Lemak tubuh meningkat ---- volume distribusi obat yang larut dalam lemak dapat meningkat.
- Konsentrasi albumin plasma menurun ---- volume distribusi obat yang sangat terikat protein dapat meningkat.

Next

...

Berat Molekul Obat

- Obat dengan BM < 500 Dalton (Da) mudah berpindah.
- obat dengan BM 600-1000 Da melintasi lebih lambat.
- obat dengan BM > 1000 Da (misalnya, insulin dan heparin) tidak menyeberang dalam jumlah yang signifikan.

Next...

- Obat lipofilik (misalnya, opiat dan antibiotik) lebih mudah menyeberang daripada obat yang larut dalam air.
- Obat terikat protein tertentu dapat mencapai konsentrasi plasma yang lebih tinggi pada janin daripada pada ibu.

Prinsip penggunaan obat selama kehamilan



- memilih obat yang sudah lama digunakan secara aman; menghindari obat-obatan yang diketahui berbahaya.
- meresepkan dosis di ujung bawah kisaran dosis.
- menghilangkan pengobatan yang tidak penting dan mencegah pengobatan sendiri.
- menghindari obat-obatan yang diketahui berbahaya.

Pemilihan obat selama kehamilan

01

Insiden malformasi kongenital adalah sekitar 3% –6%, dengan <1% dari semua cacat lahir disebabkan oleh paparan obat.

02

Efek samping pada janin tergantung pada dosis obat, rute pemberian, dan tahap kehamilan saat paparan terjadi.

03

Paparan teratogen pada janin dalam 2 minggu pertama setelah pembuahan mungkin memiliki efek

04

Paparan setelah titik ini dapat mengakibatkan retardasi pertumbuhan, sistem saraf pusat (SSP) atau kelainan lain, atau kematian.

dapat menghancurkan embrio atau tidak memiliki efek buruk). Paparan selama organogenesis (18-60 hari pasca konsepsi) dapat menyebabkan anomali struktural (misalnya, metotreksat, siklofosamid, dietilstilbestrol, litium, retinoid, thalidomide, beberapa obat antiepilepsi [AED], dan turunan kumarin).

(NSAID) dan turunan tetrasiklin
□ menunjukkan efek pada trimester ke-2/ke-3

FDA pada tahun 1979 (efek obat pada janin) :

- a. Kategori A : penelitian pada manusia tidak menunjukkan risiko janin, misalnya multivitamin, magnesium sulfat.
- b. Kategori B : tidak ada risiko janin dalam penelitian pada hewan tetapi tidak ada penelitian pada manusia, misalnya amoksisilin, parasetamol.
- c. Kategori C : tidak ada penelitian yang memadai pada hewan/manusia atau ada efek merugikan pada janin pada penelitian pada hewan tetapi tidak ada data manusia yang tersedia, misalnya Morfin, atropin.
- d. Kategori D : bukti risiko janin tetapi manfaatnya dianggap lebih besar daripada risiko ini, misalnya Aspirin, Fenitoin.
- e. Kategori X : teratogen yang terbukti, misalnya Estrogen, Thalidomide

PRECONCEPTION PLANNING

- Pengurangan penggunaan alkohol, tembakau, dan zat lain sebelum kehamilan meningkatkan hasil.
- Untuk berhenti merokok -- intervensi perilaku lebih disukai.
- Penggunaan terapi pengganti nikotin selama kehamilan masih kontroversial

- Suplementasi asam folat 0,4 dan 0,9 mg setiap hari dianjurkan selama tahun-tahun reproduksi untuk mengurangi risiko cacat tabung saraf (NTD) pada keturunannya.

Wanita usia subur yang menggunakan obat AED harus mengonsumsi vitamin prenatal dengan asam folat 0,4-5 mg/hari. Dosis folat yang lebih tinggi harus digunakan pada wanita yang sebelumnya telah melahirkan anak dengan NTD dan mereka yang menggunakan asam valproat.

Vitamin A

- Dosis besar vitamin K untuk profilaksis hemoragik pada bayi baru lahir > hemolisis, ikterus dan hepatotoksisitas.
- Vitamin A dosis besar > malformasi ginjal, cacat tabung saraf (neural tube) dan hidrosefalus.

GASTROINTESTINAL TRACT

- Garam magnesium dan natrium → ketidakseimbangan elektrolit.
- Hindari minyak jarak dan minyak mineral.
- Hindari natrium bikarbonat dan magnesium trisilikat.
- Mual-muntah --> Metoklopramid dan fenotiazin (aman), tetapi > efek sedasi dan ekstrapiramidal.
- Ondansetron dapat menyebabkan celah mulut. –
- hindari makanan berlemak dan pedas; dan akupresur.
- Kortikosteroid efektif untuk hiperemesis gravidarum (mual dan muntah berat yang menyebabkan penurunan BB >5% dari berat badan sebelum hamil, dehidrasi, dan ketonuria), tetapi risiko celah mulut meningkat → tidak boleh digunakan selama trimester pertama.

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (GDM)

- Glyburide dan metformin tx alternatif > data keamanan jangka panjang terbatas dan mungkin tidak seefektif insulin.
- Skrining dengan TTGO 2 jam pada 6 minggu pascapersalinan direkomendasikan bagi mereka yang didiagnosis dengan GDM untuk mendiagnosis diabetes tipe 2 yang tidak dikenali sebelum kehamilan.

HYPERTENSION (HTN)

- wanita risiko preeklampsia > aspirin (60-81 mg/hari) mulai minggu 12-28 kehamilan mengurangi risiko preeklampsia.
- Aspirin juga mengurangi risiko kelahiran prematur sebesar 14% dan pembatasan pertumbuhan intrauterin sebesar 20%.
- Suplementasi kalsium dan/atau vitamin D dapat menurunkan risiko relatif hipertensi dan preeklampsia.
- Magnesium sulfat (4–6 g IV selama 15-20 menit diikuti dengan infus kontinu 2 g/jam) menurunkan risiko progresivitas preeklampsia menjadi eklampsia hingga hampir 60%, dan juga mengobati kejang eklampsia.
- Hindari diazepam dan fenitoin.

VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE)

- Hindari fondaparinux, lepirudin, dan bivalirudin kecuali ada alergi parah terhadap heparin.
- Dabigatran, rivaroxaban, dan apixaban tidak direkomendasikan.
- Hindari warfarin □ menyebabkan perdarahan janin, hipoplasia hidung, epifisis berbintik, atau anomali SSP.

HEADACHE

- Semua NSAID dan aspirin dikontraindikasikan pada trimester ketiga □ potensi penutupan duktus arteriosus.
- Aspirin □ perdarahan ibu dan janin, dan penurunan kontraktilitas uterus.
- Opioid □ mual (penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan penarikan neonatus).
- Ergotamine dan dihydroergotamine — KI.

URINARY TRACT INFECTION

- Organisme utama --- E. coli, tetapi Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, dan grup B Streptococcus menyebabkan beberapa infeksi.
- Bakteriuria yang tidak diobati >pielonefritis, persalinan prematur, hipertensi, anemia, gagal ginjal sementara, dan BBLR.
- Nitrofurantoin tidak aktif terhadap Proteus dan tidak boleh digunakan setelah minggu ke 37 pada pasien dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase --- kekhawatiran anemia hemolitik pada bayi baru lahir.
- Obat yang mengandung sulfa > meningkatkan risiko kernikterus pada bayi baru lahir dan harus dihindari selama minggu-minggu terakhir kehamilan.
- Antagonis folat (trimetoprim)-- relatif KI (trimester pertama) □ malformasi kardiovaskular.
- trimetoprim-sulfa > batasi penggunaan.
- Fluoroquinolones dan tetrasiklin --- KI.

EPILEPSY

- Jika memungkinkan, hindari asam valproat selama kehamilan untuk meminimalkan risiko NTD, celah wajah, dan teratogenisitas kognitif.
- Fenobarbital dan topiramate >dihindari.
- Jika salah satu digunakan selama kehamilan, dosis efektif terendah harus digunakan.

Penggunaan Obat Selama Kehamilan

- Obat masuk ke dalam ASI melalui difusi pasif obat yang tidak terionisasi dan tidak terikat protein.
- Obat-obatan dengan BM tinggi, kelarutan lemak yang lebih rendah, dan ikatan protein yang lebih tinggi lebih kecil kemungkinannya untuk masuk ke dalam ASI, atau mereka berpindah lebih lambat atau dalam jumlah yang lebih kecil.
- Semakin tinggi konsentrasi obat serum ibu, semakin tinggi konsentrasinya dalam ASI.
- Obat-obatan dengan waktu paruh yang lebih lama lebih mungkin untuk mempertahankan kadar yang lebih tinggi dalam ASI.
- Waktu dan frekuensi menyusui serta jumlah susu yang dicerna oleh bayi juga penting.

Strategi u/ mengurangi risiko bayi dari obat yang ditransfer ke ASI

dianggap aman untuk digunakan pada bayi

memilih obat dengan waktu paruh yang lebih pendek

bioavailabilitas yang lebih rendah, dan kelarutan lemak yang lebih rendah.

pengikatan protein yang lebih tinggi



Depresi Postpartum

- Sertraline, paroxetine, fluoxetine, dan nortriptyline □ pemilihan obat dengan transfer rendah ke ASI.
- Depresi pasca melahirkan mempengaruhi hingga 13% wanita, dengan hampir 5% mengalami depresi berat.



relaktasi

Untuk relaktasi gunakan metoklopramid, 10 mg tiga kali sehari selama 7-14 hari hanya jika terapi nonobat tidak efektif.

