

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penggunaan obat selalu dihadapkan pada risiko kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) atau Efek Samping Obat (ESO). Pada prakteknya, ESO sering disalahartikan dengan *Adverse Event* (AE) atau Kejadian yang Tidak Diinginkan (KTD) dan *Adverse Drug Event* (ADE). KTD adalah semua kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat (WHO, 1972). Berdasarkan definisi WHO, ESO adalah semua respons 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 fisiologis (WHO, 1972). ESO merupakan jenis KTD yang penyebabnya dapat langsung dikaitkan dengan obat dan sifat fisiologisnya (Nebeker dkk., 2004).

Beberapa studi melaporkan insiden KTD/ESO sebagai penyebab rawat inap berkisar 3,6-10,8% dan mayoritas KTD/ESO dapat dicegah (Haerdtlein dkk., 2023). Data menunjukkan bahwa *Length of Stay* (LOS) dan tingkat kematian pasien yang mengalami ESO lebih tinggi (58% dan 0,34%) daripada pasien tanpa insiden ESO (Besa dkk., 2023; Osanlou dkk., 2022). Manajemen yang tidak tepat dari KTD yang dijumpai dapat mengakibatkan pasien memperoleh obat tambahan yang mungkin lebih berbahaya (Hire dkk., 2013; S. Kumar dkk., 2020). Dokter dan apoteker klinis diharapkan dapat mengidentifikasi ESO agar dapat menghindari

manajemen KTD/ESO yang tidak tepat serta menentukan rekomendasi atau keputusan klinis yang tepat terkait terapi obat pasien (A. P. Kumar dkk., 2020).

Tugas penting tenaga profesional kesehatan sebagai *key players* dalam aktivitas farmakovigilans adalah mendeteksi, mencatat kejadian tidak diinginkan dan melakukan penilaian kausalitas serta melaporkannya (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2020). Rendahnya laporan ESO oleh tenaga profesional kesehatan salah satunya disebabkan oleh keraguan atau kesulitan dalam memastikan hubungan kausal antara insiden KTD dengan obat yang digunakan oleh pasien (obat yang dicurigai) (Alshammari dkk., 2015; S. Kumar dkk., 2020; Le dkk., 2020; Putri dkk., 2023). Diagnosis ESO yang tepat dapat meningkatkan keyakinan tenaga profesional kesehatan untuk melaporkan setiap kejadian yang dicurigai sebagai ESO.

Analisis kausalitas dimaksudkan untuk menilai kemungkinan bahwa KTD yang dijumpai disebabkan oleh obat yang dicurigai sehingga kejadian tersebut dapat diklasifikasikan sebagai ESO. Penilaian kausalitas pada kasus dugaan ESO merupakan elemen kunci dari farmakovigilans yang menjadi penghubung antara deteksi, pemahaman, dan pencegahan ESO. Analisis kausalitas antara obat dan reaksi ESO berkontribusi dalam evaluasi profil risiko-manfaat dan sebagai identifikasi sinyal, serta membantu dalam pengambilan keputusan terkait terapi obat pasien (minimalisasi komplikasi lebih lanjut, optimalisasi terapi, penetapan strategi terapi yang baru, efisiensi biaya pengobatan) (Angamo dkk., 2016; Anusha dkk., 2017; Pande, 2018).

Berbagai *Causality Assessment Tools* (CATs) telah dikembangkan, mulai dari kuesioner singkat hingga algoritma yang komprehensif. Sedikitnya ada 34 CATs telah dikembangkan dalam 3 dekade terakhir. Dari jumlah tersebut *Naranjo Probability Scale* (NPS) merupakan algoritma yang paling banyak digunakan, termasuk di Indonesia (Khan dkk., 2016). Namun pada implementasinya, NPS memiliki beberapa keterbatasan salah satunya dalam hal skala pengukuran. NPS didesain untuk ESO yang terkait dosis maupun yang tidak terkait dosis. Namun, karena poin diberikan untuk respon dosis dan konsentrasi darah terapeutik, ESO idiosinkratik tidak akan memiliki skor yang tinggi. Skor *midrange* dapat diinterpretasikan sebagai obat yang menyebabkan kejadian atau obat yang tidak menyebabkan KTD. Dalam pengembangannya, ukuran sampel yang sedikit (63 kasus) menyebabkan skala yang kurang sensitif dan kurang dapat diandalkan (*less reliable*) yang mungkin tidak cukup memadai untuk mengidentifikasi kasus ESO (Seger dkk., 2013).

NPS juga dilaporkan kurang spesifik, mengarah pada tingginya angka positif palsu pada hubungan kausalitas (Sharma dkk., 2021). Selain itu, reliabilitas dan validitas NPS tidak dikonfirmasi pada pasien anak (Khan dkk., 2016), kasus hepatotoksik (García-Cortés dkk., 2008), pada kasus-kasus overdosis (Seger dkk., 2013), dan pasien *intensive care* (Kane-Gill dkk., 2005) serta pada kasus interaksi obat (S. Kumar dkk., 2020). Terdapat juga item pertanyaan pada NPS yang masih sulit diterapkan, yaitu terkait konsentrasi obat dalam darah, *rechallenge*, pemberian *placebo* dan klarifikasi pengukuran objektif (A. P. Kumar dkk., 2020; Seger dkk., 2013).

Pengukuran konsentrasi obat dalam darah belum menjadi pelayanan rutin di rumah sakit atau praktik klinik di Indonesia. Pemberian *placebo* juga terbatas pada uji klinik pengembangan obat baru dan belum menjadi prosedur tetap pada penatalaksanaan ESO di rumah sakit. *Rechallenge* sendiri sulit dilakukan karena terbentur alasan etik. Lebih lanjut, NPS sendiri tidak mudah diakses oleh tenaga profesional kesehatan. NPS secara luas diketahui melekat pada Formulir Pelaporan Efek Samping Obat manual, sementara pelaporan manual sudah mulai tergantikan dengan formulir elektronik berbasis *website* dan aplikasi *mobile*.

Pengembangan CATs berbasis aplikasi meningkat dalam beberapa tahun terakhir seiring dengan perkembangan teknologi yang makin pesat. Beberapa peneliti telah mengembangkan aplikasi CAT berbasis aplikasi *mobile*. Ithnin dkk (Ithnin dkk., 2017) mengembangkan *Liverpool Causality Assessment Tool* dalam aplikasi *mobile*-nya, sementara Chawla dkk (2019) mengembangkan aplikasi *mobile* untuk CAT Naranjo dan WHO-UMC dalam satu aplikasi. Pengembangan CAT ke bentuk aplikasi *mobile* yang dilakukan oleh dua kelompok peneliti tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dalam penilaian kausalitas KTD/ESO dengan *platform* manual. Keduanya hanya melakukan pengembangan aplikasi dari CAT yang sudah tersedia dan dikenal secara luas. Kedua peneliti tersebut juga belum menyertakan fitur lain yang dibutuhkan oleh klinisi dan tenaga profesional kesehatan lain untuk mendiagnosis ESO dari KTD dan merumuskan intervensi dan atau mengambil keputusan terkait obat. Masih terdapat peluang yang lebar untuk pengembangan CAT baru berbasis aplikasi *mobile* dengan penambahan

fitur-fitur yang relevan dan menunjang diagnostik dan manajemen ESO sesuai kebutuhan pengguna pada praktik klinik sehari-hari.

Adanya kebutuhan CAT yang sesuai dengan karakteristik dan kebutuhan praktik klinik di Indonesia serta kemudahan dalam mengakses dan menggunakan CAT menjadi dasar perlunya dilakukan pengembangan instrumen penilaian kausalitas KTD/ESO yang valid, reliabel, sensitif, spesifik, dan reproduibel. Pemanfaatan teknologi diharapkan dapat meningkatkan akses terhadap CAT yang dibutuhkan serta meningkatkan tidak hanya kuantitas, namun juga kualitas pelaporan KTD/ESO.

Penelitian ini berfokus pada pengembangan CAT berbasis aplikasi *mobile*. Inisiatif ini dilatarbelakangi oleh kebutuhan akan alat bantu yang praktis, personal, dan berbasis teknologi dalam mendukung kegiatan layanan kesehatan, khususnya dalam pengelolaan KTD/ESO (Kuchya dkk., 2016; Mosa dkk., 2012). Personalisasi dan modifikasi fitur aplikasi memungkinkan penggunaannya secara lebih luas, sesuai dengan kebutuhan klinis dan karakteristik pengguna di lapangan.

Hingga saat ini, Indonesia belum memiliki CAT berbasis aplikasi *mobile* yang disesuaikan dengan praktik klinis lokal dan dapat digunakan oleh tenaga profesional kesehatan untuk menilai hubungan kausalitas antara penggunaan obat dan KTD. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan CAT, dilanjutkan dengan implementasi ke dalam bentuk aplikasi *mobile* dan diberi nama “An-ESO”. “An-ESO” menjadi aplikasi CAT berbasis *mobile* pertama di Indonesia yang dikembangkan dengan pendekatan berbasis bukti dan diuji pada jumlah kasus yang

lebih besar dibandingkan penelitian-penelitian sebelumnya, serta melibatkan pasien dengan beragam karakteristik klinis.

Pengembangan CAT berbasis aplikasi *mobile* “An-ESO” dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Populasi pasien kanker diketahui memberikan kontribusi signifikan terhadap angka ESO secara nasional dan global. Data dari BPOM Indonesia menunjukkan bahwa kelompok onkologi merupakan salah satu penyumbang terbanyak laporan ESO dalam sistem pelaporan nasional (BPOM, 2023). Hal ini sejalan dengan temuan WHO, yang menyatakan bahwa terapi kanker merupakan salah satu penyebab utama ESO yang serius di berbagai negara (Montastruc dkk., 2021). Kompleksitas terapi, polifarmasi, serta kondisi imunologis pasien yang rentan menjadikan populasi ini sangat relevan untuk validasi awal CAT. Dengan demikian, keberhasilan penggunaan CAT dalam konteks onkologi mendukung potensi aplikasinya yang luas di luar populasi kanker, mengingat prinsip dasar penilaian kausalitas bersifat universal dan jenis ESO yang dievaluasi bersifat umum. Tersedianya CAT dengan sistem berbasis teknologi ini diharapkan dapat memudahkan tenaga profesional kesehatan dalam mendeteksi, melengkapi dokumentasi, menganalisis, melaporkan KTD/ESO, dan mengambil langkah-langkah klinis secara lebih efisien.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang penelitian, dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran KTD/ESO di Rumah Sakit Kanker Dharmais, meliputi gambaran pasien yang mengalami KTD/ESO (jenis kelamin, usia, diagnosis, obat yang digunakan (jumlah obat, obat yang dicurigai (*suspected drug*), golongan terapi), KTD/ESO (manifestasi KTD/ESO, klasifikasi berdasarkan sistem kelas organ, tingkat keparahan, tingkat keseriusan dan kausalitas KTD/ESO), kualifikasi pelapor KTD/ESO, konfirmasi *physicians judgment* terhadap NPS serta tingkat kesepakatan antara NPS dan *physician judgement*?
2. Bagaimana hambatan tenaga profesional kesehatan dalam melakukan identifikasi KTD/ESO dengan menggunakan NPS?
3. Bagaimana pengembangan *Causality Assessment Tool* (CAT) dan aplikasi *mobile* “An-ESO”?
4. Bagaimana evaluasi *performance* CAT “An-ESO” berbasis aplikasi *mobile* dalam hal tingkat kesepakatan terhadap *physician judgement*, sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV), *negative predictive value* (NPV), waktu penilaian kausalitas KTD/ESO, serta kesesuaian hasil penilaian kausalitas dibandingkan dengan NPS?

C. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang pengembangan CAT yang sesuai dengan karakteristik praktik klinik di Indonesia dan berbasis aplikasi *mobile* belum pernah dilakukan. Pemodelan CAT pada penelitian dikembangkan berdasarkan data laporan KTD/ESO di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Beberapa peneliti mengembangkan CAT yang sudah ada ke bentuk aplikasi berbasis Android. Namun, pada penelitian ini CAT yang diperoleh dari hasil penelitian kemudian dikembangkan dalam bentuk aplikasi *mobile* berbasis Android dan juga iOS. Aplikasi yang dikembangkan pada penelitian ini dilengkapi dengan fitur-fitur lain untuk memberi kemudahan yang optimal kepada tenaga profesional kesehatan dalam melakukan penilaian kausalitas KTD/ESO. Beberapa penelitian serupa yang pernah dilakukan dengan tujuan yang sama, yaitu menemukan CAT yang ideal untuk memudahkan tenaga profesional kesehatan menilai kausalitas KTD/ESO pada praktik sehari-hari ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Penelitian Pengembangan *Causality Assessment Tools* dan Aplikasi *Mobile*

No.	Penulis (Tahun)	Negara	Pengembangan CAT	Pengembangan Aplikasi
1.	Ithnin, dkk (2017)	Malaysia	Tidak dilakukan pengembangan CAT baru	Aplikasi berbasis Android dikembangkan menggunakan <i>Liverpool ADR Causality Assessment Tool</i>
2.	Murayama, dkk (2018)	Jepang	Studi JADE (<i>The Japan Adverse Drug Event Study</i>), modifikasi NPS menjadi 4 item pertanyaan dengan skala biner	Tidak dilakukan pengembangan aplikasi
3.	Chawla, dkk (2019)	India	Tidak dilakukan pengembangan CAT baru	Mengembangkan aplikasi <i>mobile</i> berbasis Android untuk analisis KTD/ESO. aplikasi "Pharmvigill" melibatkan CATs sebagai berikut: 1. WHO-Uppsala Monitoring Center

Tabel 1. Lanjutan

No.	Penulis (Tahun)	Negara	Pengembangan CAT	Pengembangan Aplikasi <i>Criteria</i>
4.	Danan dan Teschke (2019)	Prancis	CAT dikembangkan hanya untuk mendeteksi kasus spesifik hepatotoksik (<i>Roussel Uclaf Causality Assessment Method for Drug-Induced Liver Injury</i>)	2. <i>Naranjo's Causality Assessment Scale</i> CAT belum dikonversi ke bentuk aplikasi <i>mobile</i>
5.	Sharma, dkk (2021)	India	SNG <i>Scale</i> berasal dari modifikasi item dan bobot skala NPS	Tidak dilakukan pengembangan aplikasi <i>mobile</i>
6.	Tillmann, dkk (2022)	Amerika Serikat	CAT dikembangkan spesifik untuk kasus DILI (DILI-CAT), alat <i>diagnostic</i> berbasis data yang dibangun untuk mendefinisikan fenotipe spesifik obat yang dicurigai DILI (hanya mengevaluasi fenotipe yang spesifik DILI untuk amoksisilin klavulanat, cefazolin, siproteron, dan <i>polygonum multiflorum</i> menggunakan data dari <i>case series</i> yang dipublikasikan	CAT masih berbentuk <i>manual scoring tool</i> berbasis tabel dan formula (<i>computerized</i>), belum dikembangkan bentuk aplikasi <i>mobile</i>

D. Urgensi Penelitian

Laporan KTD yang diduga diakibatkan oleh obat merupakan bagian dari kegiatan farmakovigilans. Pada periode pengobatan pasien seringkali dijumpai penggunaan obat secara polifarmasi dan timbulnya beberapa KTD. KTD seringkali tidak spesifik diakibatkan oleh satu obat. Aktivitas *rechallenge* juga seringkali terbentur alasan etis serta KTD kadang sulit dibedakan dengan perjalanan penyakitnya.

Pada praktik klinik, hubungan antara penggunaan obat dengan KTD dapat merupakan hubungan kausal yang ‘sangat pasti terjadi’ (*certain*) atau ‘kemungkinan besar tidak terjadi’ (*unlikely*) ‘belum pasti terjadi’ (*possible*) atau ‘dapat terjadi’ (*probable*). Dalam upaya memecahkan masalah ini banyak sistem telah dikembangkan dalam rangka melakukan penilaian kausalitas yang terstruktur. Namun, tidak ada sistem yang secara sempurna menghasilkan estimasi kuantitatif kemungkinan hubungan yang tepat dan andal. Namun demikian, penilaian kausalitas telah menjadi prosedur rutin yang umum dalam farmakovigilans. Pada praktik klinik, ketepatan dalam analisis kausalitas KTD/ESO dapat berguna untuk manajemen ESO dan menetapkan keputusan klinis terkait obat.

Indonesia memiliki angka pelaporan KTD/ESO yang meningkat tajam dalam dua tahun terakhir, walaupun pada peta global pelaporan KTD/ESO di Indonesia masih kurang dari 10.000 laporan per tahun (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2021). Beberapa hambatan pelaporan yang berhasil diidentifikasi pada penelitian di Surabaya adalah keterbatasan waktu, menganggap KTD/ESO merupakan kejadian ringan atau sering terjadi, dan karena tidak yakin disebabkan oleh obat (Musdar dkk., 2021). Ketersediaan CAT yang memadai akan meningkatkan keyakinan tenaga profesional kesehatan akan adanya hubungan yang kuat antara reaksi dan obat. Sayangnya, NPS sebagai CAT yang dikenal luas oleh tenaga profesional kesehatan di Indonesia masih memiliki beberapa limitasi, salah satunya adalah tingginya persentase jawaban “*unknown*” di beberapa item pertanyaan yang cukup penting sebagai penentu kausalitas ESO. Hal ini dipicu oleh tidak tersedianya data yang lengkap yang dibutuhkan dalam penilaian atau

pertanyaan pada NPS dapat dikatakan tidak relevan untuk kondisi praktik klinik di Indonesia saat ini. Pertanyaan-pertanyaan ini meliputi pemberian placebo, prosedur *rechallenge* (uji coba ulang obat penyebab KTD/ESO pada pasien yang sama) baik melalui pemberian ulang ataupun eskalasi dosis, dan pemantauan kadar obat dalam darah (Murali dkk., 2021).

Keterbatasan skala yang digunakan untuk analisis kausalitas menyebabkan tenaga profesional kesehatan sulit menentukan apakah KTD disebabkan oleh obat atau tidak, sehingga menjadi hambatan dalam pelaporan KTD/ESO serta hambatan dalam menentukan keputusan klinis terkait obat. Pengembangan CAT perlu dilakukan dengan mengacu pada ketersediaan data yang sesuai dengan teori-teori dan praktik klinik di Indonesia. Dengan demikian, pengembangan CAT berbasis aplikasi *mobile* “An-ESO” diharapkan mampu menjadi salah satu solusi dari hambatan-hambatan yang ditemukan pada praktik klinik di Indonesia.

E. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum penelitian

Tujuan umum penelitian ini adalah mengembangkan CAT berbasis aplikasi *mobile* “An-ESO” untuk menilai kausalitas KTD/ESO.

2. Tujuan khusus penelitian

- a. Memperoleh gambaran KTD/ESO di Rumah Sakit Kanker Dharmais, meliputi gambaran pasien yang mengalami KTD/ESO (jenis kelamin, usia, diagnosis, obat yang digunakan (jumlah obat, obat yang dicurigai (*suspected drug*), golongan terapi), KTD/ESO (manifestasi KTD/ESO, klasifikasi

berdasarkan sistem kelas organ, tingkat keparahan, tingkat keseriusan dan kausalitas KTD/ESO), kualifikasi pelapor KTD/ESO, konfirmasi *physicians judgment* terhadap NPS serta tingkat kesepakatan antara NPS dan *physician judgement*.

- b. Mengevaluasi hambatan tenaga profesional kesehatan dalam melakukan identifikasi KTD/ESO dengan menggunakan NPS.
- c. Mengembangkan *Causality Assessment Tool* (CAT) dan aplikasi *mobile* “An-ESO”.
- d. Mengevaluasi *performance* CAT “An-ESO” berbasis aplikasi *mobile* dalam hal tingkat kesepakatan terhadap *physician judgement*, sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV), *negative predictive value* (NPV), waktu penilaian kausalitas KTD/ESO, serta tingkat kesesuaian hasil penilaian kausalitas dibandingkan dengan NPS.