

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Automatic Stop Order (ASO)*

Automatic Stop Order (ASO) merupakan suatu regulasi dan kebijakan dimana Farmasi berkewenangan untuk menghentikan penggunaan obat tertentu oleh pasien apabila lama terapi yang ditentukan terlewati. Lamanya pemberian obat tertentu ditentukan oleh Tim Farmasi dan Terapi Rumah Sakit. *Automatic Stop Order (ASO)* diterapkan pada obat-obat kategori tertentu yang dianggap sebagai obat yang kuat atau potent dan obat-obat yang memerlukan *review* regular (Gunawan, 2015).

Ada beberapa tujuan dilakukannya kebijakan *Automatic Stop Order (ASO)* pada obat di rumah sakit diantaranya :

1. Meninjau kembali kondisi klinis pasien yang respon terhadap terapi obat.
2. Menilai respon terapi berdasarkan data laboratorium, mikrobiologi dan hasil diagnosa.
3. Meninjau kembali apakah diperlukan penggantian, penghentian atau penggunaan kembali obat.
4. Menjamin keamanan dan penggunaan obat yang rasional dalam bentuk pencegahan obat dalam waktu yang panjang.

Kebijakan *Automatic Stop Order* (ASO) yang disebut juga *Medication Reassessment Alert* (MRA) adalah apoteker akan mengidentifikasi dan mengkomunikasikan kepada dokter jika mendapati suatu pengobatan yang hampir mencapai batas pemberian yang aman. Dalam konsep MRA dokter harus memberikan asesmen ulang secara tertulis apabila pemberian obat kategori *Automatic Stop Order* (ASO) sudah hampir mencapai batas aman, pengobatan dapat dilanjutkan atau substitusi terapi setelah dinyatakan secara tertulis oleh dokter yang bersangkutan dengan berbagai pertimbangan medis pasien (Health PEI, 2013). Apoteker akan mengirim peringatan tentang *Automatic Stop Order* (ASO) baik berupa stiker, maupun catatan progress. Kalimat yang digunakan adalah “Berdasarkan kebijakan *stop order*, pemesanan obat berikut akan berakhir pada (meliputi tanggal dan waktu)”. Komunikasi tersebut ditempatkan pada bagian pemesanan obat di rekam medis (Gunawan, 2016).

2.2 Penggolongan Obat *Automatic Stop Order* (ASO)

Menentukan kriteria obat yang termasuk kategori *Automatic Stop Order* (ASO) menurut Standar Nasional Akreditasi Rumah sakit (SNARS) tahun 2018 menjadi keharusan rumah sakit untuk membuat kebijakan terkait tata laksana pengelolaan melalui Tim Farmasi dan Terapi (TFT) dengan pertimbangan pengkajian *Evidence Base Medicine* (EBM) dan *Drug Related Problems* (DRPs). *Health Prince Edward Island* (Health PEI, 2013) sebuah sistem kesehatan satu pulau yang berada di Amerika Serikat dan

Kanada merilis daftar obat yang termasuk kriteria *Automatic Stop Order/Medication Re-assessment Alert*, kecuali terdapat protokol spesifik tentang lama terapi yang dikehendaki oleh dokter, maka berlaku ketentuan bahwa Ketorolak (oral dan parenteral) diberikan maksimal 5 hari untuk mencegah reaksi yang tidak diharapkan pada ginjal dan gastrointestinal (daftar *Automatic Stop Order* lihat lampiran 1).

Pelayanan resep *Automatic Stop Order* (ASO) menurut Peraturan Direktur Rumah sakit No.4960/RS/PER/DIR/X/2018 adalah proses pelayanan resep yang mengandung *automatic stop* dimana disiapkan sesuai prosedur mulai dari perekeningan, pengambilan obat, pengemasan hingga penyerahan obat dibatasi dengan jumlah hari pemakaian yang telah ditetapkan. Adapun prosedur pengelolaan di Farmasi adalah sebagai berikut:

1. Catat waktu terima resep.
2. Telaah resep.
3. Bila resep yang diterima mengandung *Automatic Stop Order* (ASO) contohnya Ketorolak injeksi, cocokkan dengan KRO (Kartu Resep Obat) sudah pernah atau sudah berapa kali pemberian resep tersebut.
4. Bila ditulis sudah lebih dari hari pemakaian yang ditetapkan (5 hari) maka obat tidak akan diberikan lagi.
5. Konfirmasi kepada dokter penanggung jawab pasien bila peresepan sudah melebihi dari maksimal hari pemberian.

2.3 Interaksi Obat

Interaksi obat didefinisikan ketika obat bersaing satu dengan yang lainnya, atau yang terjadi ketika satu obat hadir bersamaan dengan obat yang lainnya (Stockley, 2010). Efek dan keparahan interaksi obat dapat sangat bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lainnya. Efek obat dapat bertambah kuat atau berkurang karena interaksi ini. Akibat yang tidak dikehendaki dari peristiwa interaksi ini ada dua kemungkinan yakni meningkatnya efek toksik atau efek samping obat atau berkurangnya efek klinis yang diharapkan.

Mekanisme interaksi obat menurut Stockley (2010) dapat dibagi menjadi :

a. Interaksi farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi bila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lain. Hal ini paling sering diukur dengan perubahan dalam satu atau lebih parameter kinetik, seperti konsentrasi serum puncak, area di bawah kurva, konsentrasi waktu paruh, jumlah obat diekskresikan dalam urin.

Interaksi farmakokinetik terdiri dari beberapa tipe :

1) Interaksi pada absorpsi obat

- a) efek perubahan pH gastrointestinal, obat melintasi membran mukosa dengan difusi pasif, absorpsi ditentukan oleh kelarutannya dalam lemak, pH usus dan sejumlah parameter yang terkait dengan formulasi obat.

- b) Adsorpsi, khelasi, dan mekanisme pembentukan kompleks.
Misalnya arang aktif sebagai agen penyerap overdosis obat dapat mempengaruhi penyerapan obat, Antasida dapat menyerap sejumlah besar obat-obatan, tetrasiklin membentuk kompleks dengan kalsium, bismuth alumunium, dan besi.
 - c) Perubahan motilitas gastrointestinal, karena kebanyakan obat sebagian besar diserap di bagian atas usus kecil, obat-obatan yang mengubah laju pengosongan lambung dapat mempengaruhi absorpsi misalnya metoklopramid mempercepat pengosongan lambung sehingga meningkatkan penyerapan parasetamol.
 - d) Malabsorpsi dikarenakan obat, Neomycin menyebabkan sindrom malabsorpsi dan dapat mengganggu penyerapan sejumlah obat-obatan termasuk digoksin dan metotreksat.
- 2) Interaksi pada distribusi obat
- a) Interaksi ikatan protein, ikatan obat dengan protein plasma bersifat reversibel, kesetimbangan dibentuk antara molekul-molekul yang terikat dan yang tidak. Hanya molekul tidak terikat yang tetap bebas dan aktif secara farmakologi.
 - b) Induksi dan inhibisi protein transport obat. Distribusi obat ke otak dan beberapa organ lain dibatasi oleh aksi protein transporter obat seperti p-glikoprotein. Protein ini secara aktif membawa obat keluar dari sel-sel ketika obat berdifusi secara pasif. Obat yang termasuk inhibitor transporter dapat

meningkatkan penyerapan substrat obat ke dalam otak, yang dapat meningkatkan efek samping *Central Nervous System* (CNS).

3) Interaksi pada metabolisme obat

a) Perubahan pada metabolisme fase pertama

Beberapa metabolisme obat terjadi di dalam serum, ginjal, kulit dan usus, tetapi proporsi terbesar dilakukan oleh enzim yang ditemukan di membran retikulum endoplasma sel-sel hati. Ada dua jenis reaksi utama metabolisme obat, yang pertama reaksi tahap 1 (melibatkan oksidasi oleh enzim sitokrom P450, reduksi atau hidrolisis) obat-obatan menjadi senyawa yang lebih polar, dan reaksi tahap dua melibatkan terikatnya obat dengan zat lain untuk membuat senyawa yang tidak aktif.

b) Induksi enzim

Beberapa obat dapat meningkatkan aktivitas enzim mikrosom berakibat meningkatnya laju metabolisme dan eksresinya, sehingga perlu dilakukan peningkatan dosis untuk mencapai efek farmakologi contoh barbiturate sebagai antihipnotik.

c) Inhibisi enzim

Inhibisi enzim menyebabkan berkurangnya metabolisme obat, sehingga obat terakumulasi di dalam tubuh. Jalur metabolisme yang sering dihambat adalah fase oksidasi oleh isoenzim sitrokrom P450.

d) Interaksi isoenzim sitokrom P450 dan obat yang diprediksi

Contohnya adalah parasetamol dimetabolisme oleh CYP2E1, metronidazole menghambatnya, sehingga tidak mengherankan bahwa metronidazole meningkatkan efek parasetamol.

4) Interaksi pada ekskresi obat

a) Perubahan pH urine, pada nilai pH tinggi obat yang bersifat asam lemah sebagian besar terdapat sebagai molekul terionisasi dan tidak dapat berdifusi kedalam sel tubulus sehingga akan tetap didalam urin dan dikeluarkan dari tubuh.

b) Perubahan ekskresi aktif tubular renal

Obat yang menggunakan sistem transportasi aktif yang sama ditubulus ginjal dapat bersaing satu sama lain dalam hal ekskresi.

b. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Salah satu contoh dari perubahan ini adalah peningkatan toksisitas digoksin akibat penggunaan tiazid.

Derajat keparahan interaksi obat di golongan menjadi tiga, yaitu:

1. Keparahan minor, dikatakan minor jika efeknya ringan, tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi.

2. Keparahan moderate, dikatakan moderate jika efek yang terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Kombinasi obat dihindari kecuali pada keadaan khusus.
3. Keparahan mayor, dikatakan mayor jika terdapat probabilitas yang tinggi, berpotensi mengancam jiwa atau menyebabkan kerusakan permanen.

2.4 Ketorolak

Ketorolak adalah obat antiinflamasi non-steroid pertama yang mendapatkan persetujuan *Food and Drug Administration* FDA, dengan sediaan oral, ophthalmik dan nasal disetujui masing-masing pada tahun 1991, 1992 dan 2010 (Zomalan, 2017). Di Inggris, Ketorolak dilisensikan untuk manajemen jangka pendek akut sedang hingga berat nyeri pasca operasi dan dengan demikian, penggunaannya untuk pengobatan nyeri lainnya dianggap penggunaan di luar label (*off-label*). Namun hal ini bukan berarti penghalang untuk penggunaan Ketorolak, *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) (2007) menyarankan pengobatan dengan Ketorolak hanya boleh dimulai di rumah sakit.

Ketorolak telah terbukti efektif sebagai analgesik dalam berbagai keadaan seperti kolik ginjal, operasi tulang belakang, migrain, nyeri muskuloskeletal. Ketorolak secara luas diasumsikan sebagai salah satu analgesik yang efektif dan paling banyak digunakan untuk kolik bilier. Dalam kasus kolik atau traumatis nyeri, Ketorolak dapat digunakan sebagai

agen tunggal, atau lebih disukai sebagai tambahan untuk analgesik lain seperti opiat (Gillis : 2012). Di perawatan pra-rumah sakit Inggris, Ketorolak dapat digunakan sebagai analgesik lini pertama untuk pasien dengan kolik ginjal, ureter dan bilier. Bisa juga menjadi pengobatan lini pertama bersama parasetamol dan morfin untuk cedera tungkai traumatis.

Ketorolak merupakan turunan asam pyrrolizine karboksilat, termasuk golongan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) non-selektif, yang memiliki aksinya melalui penghambatan sintesis prostaglandin. Prostaglandin banyak ditemukan pada mukosa gaster yang memiliki peran utama dalam pertahanan sel epitel gaster dengan cara menghasilkan mukosa dan bikarbonat yang berfungsi dalam pertahanan mukosa gaster (Katzung dan Trevor, 2015). Hal ini yang menyebabkan penggunaan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) yang tidak sesuai aturan menyebabkan iritasi gastrointestinal hingga pendarahan gastorintesinal.

Sebagai *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) non-selektif, Ketorolak menghambat aksinya dari enzim *siklooksigenase* (COX-1 dan COX-2), namun Ketorolak memiliki aktivitas hambatan yang lebih besar terhadap enzim COX-1. Penghambatan enzim *siklooksigenase* dilakukan sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu, yang pada akhirnya juga akan menghambat aktivasi nosiseptor perifer yang penting pada proses patofisiologi nyeri (Kehlet dan Dahl, 2014). Selain prostaglandin, asam arakidonat juga memproduksi tromboksan A₂, gangguan tromboksan A₂ ini akan menghambat terjadinya agregasi trombosit. Jika

reaksi agregasi terhambat, maka akan mengganggu respon hemostasis terhadap cedera vaskuler.

Efektivitas Ketorolak 30 mg sebanding dengan Morfin 10 mg atau Meperidine 100 mg, onsetnya sekitar 10 menit, durasi kerja sekitar 6 sampai 8 jam, dan efek sampingnya lebih ringan, tidak ada depresi ventilasi atau kardiovaskular, dan hanya memiliki sedikit atau tidak ada efek pada dinamika saluran empedu, menjadikan obat ini lebih berguna sebagai analgesik ketika tidak diinginkan spasme saluran empedu. Hal tersebut berbeda dengan opioid yang menimbulkan spasme pada saluran empedu (James dkk, 1997).

Ketorolak dosis harian total maksimal 90 mg (UK, Italia, Spanyol, Belgia, Swiss, Indonesia) atau 120 mg (US, Meksiko, Kanada, Finlandia, Swedia). Dosis terbagi rata tiap 8 jam. Pemberian dosis harian multipel yang terus-menerus secara intramuskular ataupun intravena tidak boleh lebih dari 5 hari karena efek samping dapat meningkat pada penggunaan jangka panjang antara lain ulkus, perdarahan saluran cerna dan perforasi, hemoragis pasca bedah, gagal ginjal akut, dan reaksi anafilaktoid. (James dkk, 1997)

Absorbsinya terjadi di usus dengan bioavailabilitasnya pada pemberian oral, intramuskular dan intravena bolus 100%. Konsentrasi puncak pemberian oral akan tercapai dalam waktu 45 menit, pemberian intramuskular 30–45 menit dan intravena bolus 1–3 menit. Obat ini 99%

berikatan dengan protein plasma. Konsentrasi di plasma akan berkurang setelah 6 jam. (Schorr dkk, 1998; Bhimantoro dan Wibowo, 2003).

Ketorolak mengalami metabolisme di hepar dan metabolitnya diekskresikan melalui urin (91,4%) dan feses (6,1%). Ketorolak tidak mempengaruhi hemodinamik pasien. Ketorolak tidak menstimulasi reseptor opioid sehingga tidak menimbulkan efek depresi pernafasan, sedatif dan euphoria. (USP, 1997).