

FARMAKOLOGI KLINIK ¹⁾

Suatu Introduksi

Oleh: Samekto Wibowo

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

PENDAHULUAN

Lama orang berpendapat bahwa yang terpenting dalam kedokteran ialah diagnose. Sebagai akibatnya: seorang dokter mengkonsentrasikan diri pada pencarian diagnose, dan cukup puas bila diagnose yang dia buat benar, sehingga ia menganggap enteng soal pengobatan (*treatment*). Tetapi rupanya, tak akan lebih lama lagi bisa disebut bahwa diagnose selalu lebih penting dari pengobatan (Melmon & Morelli, 1972).

Boleh dikata, setiap pasien mendapat obat (Ahlquist, 1972). Terapi yang efektif tergantung pada pemilihan obat yang benar dan penggunaannya yang tepat (Laurence, 1973).

Sementara itu terdapat:

1. Kenaikan jumlah obat yang dihasilkan oleh industri farmasi dan kebutuhan masyarakat agar terhindar dari pemalsuan obat.
2. Kenyataan bahwa pemilihan dan penggunaan obat yang efektif dan aman tergantung pada pengetahuan yang sistematis.
3. Kejadian bencana therapeutis (Wardell, 1974).

Lebih dari sepuluh tahun ini banyak tulisan-tulisan tentang:

- efek obat yang merugikan
- interaksi obat
- harga sementara obat yang tinggi (Calesnick, 1972).

Harus diingat pula bahaya obat (Laurence, 1973):

1. Bahaya obat sendiri: addiktif, kerusakan renal.
2. Bahaya penghentian obat yang mendadak: anticonvulsant, steroid adrenal.
3. Bahaya 'Intercurrent illness': antidiabetic, steroid adrenal.
4. Bahaya interaksi dengan obat lain atau diet: Digitalis/diuretik, hypnotic dan *tranquillizer*/alcohol.

Menurut catatan MIMS (*Monthly Index of Medical Specialities*) dari 2657 pemakaian preparat ternyata:

- A. *Therapeutically effective drug*: 50%
- B. *Rational combination* : 8%

1) Dibacakan sebagai referat di Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Air-
langga pada 12 April 1975.

- C. *Not yet classifiable* : 7%
 D. *Undesirable preparation* : 35%

Dari banyaknya pemakaian preparat yang sebenarnya tidak dibutuhkan (35%), termasuk: kombinasi irrasional, obat ineffektif (termasuk obat yang efektif tapi dosis tidak efektif) nyatalah bahwa pemakaian obat masih harus mendapat perhatian.

Di Inggris dan Wales (penduduk 55 juta) rata-rata tiap tahun kematian yang tercatat oleh karena 'therapeutic misadventures' dari 1959 - 1966 adalah 174. Ini belumlah termasuk kematian oleh karena pemberian obat yang salah (jarang), kecelakaan tehnik (seperti *surgery*, rata-rata per tahun 90) atau *overdosis*; pemakaian sendiri tapi bukan bunuh diri (120 dalam 1966). Kematian total dari semua bentuk 'therapeutic misadventures' dalam tahun 1966 adalah 334.

Laporan lain saat ini menunjukkan bahwa insidensi reaksi obat yang merugikan setinggi 10 - 15% pada pemberian di rumah sakit.

Jumlah pasien yang mendapat reaksi samping naik. Obat yang diberikan pada pasien tanpa indikasi klinis atau laboratoris meninggikan ongkos perawatan dan menaikkan kemungkinan reaksi obat yang merugikan. Diduga tiap tahunnya, 1,5 million pasien dikirim ke rumah sakit oleh karena reaksi obat yang merugikan dengan biaya per tahun: 1 billion dollar (Hutcheon, 1972).

Dr. Harry Dowling dalam *Saturday Review* menulis bahwa mahasiswa yang lulus dari fakultas kedokteran, latihannya dalam penggunaan obat untuk pencegahan dan pengobatan penyakit terlalu sedikit dan jarang. Selama waktu 'internship' di rumah sakit, dan 'residency training' jarang ada studi obat yang sistematis. Ditunjukkan bagaimana dokter berada di bawah tekanan pasien dan wakil pabrik obat untuk menulis obat tertentu. Jadi masalahnya kemudian ialah pendidikan kedokteran saat ini, yakni, bagaimana menyiapkan dokter-dokter untuk menggunakan obat yang rasional dan aman dalam profesinya.

Pada saat ini dokter tidak cukup terdidik dalam penggunaan obat yang benar (France, 1972). Bagian/departemen farmakologi telah sekian lama meninjau kembali dan berusaha karena bermaksud menyesuaikan pendidikan farmakologi untuk mengatasi kekurangan ini. Sebagai hasilnya, banyak departemen farmakologi telah mengembangkan divisi farmakologi klinik dengan memperluas pengajaran pada tingkat klinik, 'house officers' dan dokter praktek (Robinson, 1972). Beberapa pihak memperhatikan segi administratif kedua bagian farmakologi (*basic*) dan farmakologi klinik.

FARMAKOLOGI KLINIK

Banyak disetujui bahwa farmakologi klinik memang diperlukan pada pendidikan kedokteran, praktek kedokteran dan *research* (Wardell, 1974). Farmakologi klinik pada pokoknya ialah: ilmu yang mempelajari obat pada manusia (France, 1972; Wardell, 1974).

Ruang lingkup farmakologi klinik menurut Study Group WHO ada 4 unsur:

1. Mendorong penggunaan obat yang lebih aman dan efektif pada manusia.
2. *Research*, untuk mengembangkan pengetahuan.
3. Pengajaran, untuk menyebarkan pengetahuan.
4. *Service*; seperti: — analyse, informasi obat
— advis untuk *experimental design* (France 1972; Wardell, 1974).

Secara sederhana, farmakologi klinik bisa disebut: farmakologi terpakai (*applied pharmacology*) (France, 1972; Wardell, 1974).

Farmakologi klinik di universitas masih muda dan sedang berkembang. Farmakologi klinik akademis formil pertama dicetuskan di USA oleh Harry Gold (1947). Dan divisi pertama farmakologi klinik dikembangkan pada John Hopkins University pada tahun 1954 oleh Louis Lasagna.

Tahun 1971 digambarkan operasi farmakologi klinik pada 40 dari 107 sekolah kedokteran di USA. 23 sekolah itu mempunyai sekurang-kurangnya seorang ahli farmakologi klinik (*clinical pharmacologist*). Sementara itu, dekan 26 sekolah yang lain berkehendak mengembangkan pula farmakologi klinik (Wardell, 1974).

Ada 3 tempat operasi farmakologi klinik:

1. *University medical center*
2. Industri farmasi
3. Pemerintahan.

Dalam industri farmasi, ditentukan *background* farmakologi dan toxicologi untuk memahami suatu obat dan pengetahuan kedokteran, *experimental design* dan statistik untuk merencanakan evaluasi pada manusia. Dia mengevaluir dan menyimpulkan semua percobaan klinis dengan obat untuk menjaga keamanan obat dan baik untuk dipasarkan. Farmakologi klinik buat pemerintah akan mengawasi dan menjamin standard data dan cara mencapainya memenuhi criteria yang diperlukan untuk obat-obat yang baru dan yang telah ada, yang dipakai dokter dan masyarakat. (Dalam praktek misalnya, US Food and Drug Administration merupakan sumber atau indikasi untuk meninjau suatu obat. Di banyak negara keputusan ilmiah tersebut dilimpahkan pada komite peneliti dari ilmiawan, klinisi dan *clinical pharmacologist* yang ditugaskan part timer, honorair.)

Fungsi lain farmakologi klinik pemerintah ialah:

- menetapkan data (obat) preklinik
- menetapkan obat untuk *clinical trial*
- mempelajari penggunaan obat termasuk *'therapeutic monitoring'*
- supervisi efek obat yang jelek/merugikan
- memperlihatkan problem umum; risiko, manfaat, harga finansial obat bila dipakai masyarakat.

Hubungan antara ahli farmakologi klinik akademi dengan perkembangan obat misalnya: Dia diperlukan sebagai konsultan pada industri dan

pemerintah; penghubung antara pihak tersebut dengan lembaganya. Dalam hal obat yang spesifik dia bisa menganalysanya sendiri, atau merencanakan proyek dengan mengkoordinir berbagai ahli seperti:

— Klinisi, biostatistisi, pemroses data, *psychologist*, *sociologist*.

Farmakologi klinik bisa juga merupakan suatu *team* (France, 1972).

Anggota team farmakologi klinik bisa terdiri atas:

— Biostatistisi, *pharmacologist*, *geneticists*, *biochemists*, *toxicologists*, *clinical pharmacists*.

Departemen farmakologi klinik akademis berfungsi dalam:

— pengajaran

— pemeliharaan pasien (*consultative service*)

— *research*.

Ketiga hal tersebut kadang-kadang bisa dijadikan satu misalnya: konsultasi pasien sambil dikuliahkan dan sekaligus kerjasama dengan proyek *research*.

Aktivitas servis

1. Laboratoris dan tehnik: *chemical pharmacology*, *clinical pharmacokinetics* dan *pharmacodynamics*. Termasuk di dalamnya:

— mengukur konsentrasi obat dan metabolit dalam cairan badan

— hubungan dosis-konsentrasi-efek.

Juga memecahkan problem lain dalam bidang farmakologi klinik, toksikologi dan *therapeutics*, serta masalah interaksi obat.

Laboratoriumnya bisa didapat di rumah sakit. Baru setelah fungsi *research* dan pengajaran terlaksana, menyusul *service* laboratoris, dengan mengingat faktor lain seperti tenaga dan dana dari rumah sakit.

Service rumah sakit yang sukses akan lebih berhasil dengan bantuan yang besar dari farmakologi klinik akademis.

2. *Service* informasi obat:

Ini juga berguna dalam: perawatan pasien, pengajaran dan *research*.

Dalam hal ini diperlukan: — program aktif: *reprints*, *journals*

— bibliografi

— kalau perlu komputer.

Diperlukan di sini *staff pharmacist*. *Service* ini bisa dimanfaatkan oleh rumah sakit dan staf kedokteran.

3. Evaluasi terapeutik: Hal ini akan menyokong perkembangan obat. Farmakologi klinik berperan dalam koordinasi, advis dan evaluasinya.

4. Penggunaan obat: Misalnya dengan jalan:

— pendidikan, *advertising*, pengaturan, *formulary* dan reaksi obat yang tak diinginkan.

5. *Patient-oriented consultative service*:

antara lain: — konsultasi pemilihan obat

— interpretasi, reaksi obat abnormal, interaksi obat

— penggunaan obat pada keadaan klinik tertentu, seperti: casus renal dan kardial

— *pharmacokinetics*, evaluasi laboratoris dan *experimental*, *overdosis* dan keracunan.

6. Sebagai bahan pendidikan:

- Mendidik mahasiswa kedokteran pada tingkat klinis atau preklinis dengan cara misalnya:
 - kursus yang terorganisir
 - kelompok-kelompok meninjau ke farmakologi klinik,
 - ke bagian konsultasi dan *research*
- Post graduate: ke bagian service konsultatif, secara berkelompok atau system pendidikan yang formil.
- Pada departemen yang besar: program *training* dalam farmakologi klinik, untuk dokter dalam industri obat atau pemerintah.

Organisasi

Organisasi yang baik akan membuat lancar jalannya semua aktivitas dan memudahkan sampai pada tujuan: 'Rational use of drug' (Calesnick, 1972).

Farmakologi klinik mempunyai 2 buah status:

1. Di fakultas kedokteran
2. Di rumah sakit

1. Status di fakultas kedokteran:

1. Bagian dari departemen klinik biasanya *medicine* (misalnya di Inggris)
2. Bagian dari departemen farmakologi (misalnya di USA)
3. Interdepartmental: disokong oleh departemen farmakologi dan departemen klinik, umumnya *medicine* (misalnya di USA)
4. Departemen bebas: farmakologi klinik (misalnya di Swedia); ini juga dibenarkan oleh WHO (Wardell, 1974).

2. Di rumah sakit:

Di sini juga diperlukan untuk:

- *service* pasien
- pengajaran
- *research*.

Farmakologi klinik tak perlu *service* medis *in-patient*. Tapi sebagai tambahan pada *service* rumah sakit dan peranan konsultasi, sekurang-kurangnya berhubungan langsung dengan pasien memang perlu. Ini bisa diusahakan lewat fasilitas *out-patient*. Ditambah kadang-kadang secara *flexible* kemungkinan untuk memiliki sedikit tempat tidur sendiri, untuk studi khusus.

Farmakologi klinik di rumah sakit mempunyai status yang kira-kira sama dengan misalnya: kimia klinik, bakteriologi klinik dan juga radiologi. Dengan demikian ada beberapa hubungan yang akan timbul:

A. Dengan fakultas kedokteran dan universitas:

Dengan fakultas:

- departemen farmakologi (formil)
- *medicina interna*, pediatri, neurologi, psikiatri, anesthesiologi.

Dengan universitas: biostatistik, psikologi, sosiologi, ekonomi,

- B. Dengan rumah sakit: misalnya dalam hal:
- *service* laboratorium
 - *out-patient clinic*
 - tempat tidur di rumah sakit.
- C. Hubungan lain:
- dokter praktek umum
 - departemen kesehatan pemerintah (formil).

Diperhatikan juga organisasi intern dalam farmakologi klinik.

- Personil medis:
 - yang *full-timer* pada departemen farmakologi klinik
 - yang dari klinik, struktur *career* pada departemen klinik asalnya, dia di farmakologi klinik hanya sekunder.
- Bantuan teknik:
 - a. *Service* laboratorium (*chemical pharmacology, clinical pharmacokinetics* dan *pharmacodynamics*)
 - b. Seksi informasi obat
 - c. Seksi evaluasi terapeutik
 - d. Bila fasilitas departemen farmakologi tidak tersedia, maka diperlukan seksi keempat, ialah: laboratorium *experimental animal* farmakologi.

Dalam pelaksanaannya, haruslah diperhatikan kebutuhan tenaga, ruang dan fasilitas lain (misalnya alat-alat seperti: spectrophotometer, spectrofluorometer, *gamma-counter* dan *gaschromatographie*) serta dana yang cukup (Tabel 1).

TABEL 1. Staf yang diperlukan farmakologi klinik¹⁾

| | |
|--|--|
| A. <i>Central core (medically qualified)</i> | |
| <i>Director</i> | |
| 3 | <i>full-timer</i> , posisi yang tetap |
| 3 — 6 | <i>joint appointment</i> dengan departemen lain (termasuk <i>medicine, pediatri, anesthesiologi, psichiatri</i>) ditambah <i>project-associated personnel</i> . |
| 2 — 3 | sekretaris |
| B. Seksi penyokong: | |
| 1. | <i>Service laboratorium (chemical pharmacology, clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics)</i> |
| — 1 | <i>science graduate</i> |
| — 1 | <i>pharmacy graduate</i> |
| — 2 | <i>technicians</i> |
| Termasuk untuk bidang toksikologi rumah sakit dan <i>drug estimation personnel</i> . | |
| 2. | Seksi informasi obat: |
| — 2 | <i>pharmacist</i> |
| — 1 | sekretaris/librarian |
| 3. | Evaluasi terapeutik: |
| — 2 | <i>observers (pharmacist dan 1 nurse)</i> ditambah <i>project-supported personnel</i> . |
| 4. | <i>Pharmacology</i> (bila belum ada departemen farmakologi): |
| — 1 | <i>pharmacologist</i> |
| — 1 | <i>technician</i> |

1) (Wardell, 1974)

Ruang yang diperlukan, sebanyak seksinya, sedapat mungkin dekat dengan departemen farmakologi dan departemen ilmu penyakit dalam. Juga sekurang-kurangnya satu kantor tersedia di setiap rumah sakit.

Pembinaan

Pertemuan SAMA tahun 1970 mengeluarkan resolusi untuk membuat rencana pengajaran farmakologi klinik pada semua fakultas kedokteran (Hutcheon, 1972).

Di muka telah ditunjukkan bagaimana fungsi, organisasi dan hal-hal yang diperlukan oleh farmakologi klinik. Memang sebenarnya banyak timbul problem besar seperti:

1. Pandangan yang tidak cukup buat bidang ini sebagai suatu keahlian.
2. Kesukaran mencari trainer dalam bidang ini.
3. Fungsi multipel *clinical pharmacologist*.
4. Kurang kebebasan, dugaan ada tendensi ancaman terhadap departemen farmakologi dan akan tidak diterima departemen klinik.
5. Dana jangka panjang yang cukup besar (Oppelt, 1972).

Lagi pula, untuk menjadi seorang ahli farmakologi klinik (*clinical pharmacologist*) tidaklah mudah.

Clinical pharmacologist haruslah (Shideman, 1972):

- seorang dokter yang terlatih dan berpengalaman luas dalam farmakologi.
 - harus bisa memecahkan problem farmakologi, tidak hanya pada pasiennya, tapi juga di laboratorium binatang.
 - berhubungan lebih banyak dengan metode baru untuk mempermudah informasi tentang aksi obat pada manusia.
 - bisa membuat *design*, menghubungkan dan menginterpretasi eksperimen yang valid tentang efektifitas obat pada suatu penyakit.
 - bisa mengetrapkan aspek pokok aksi obat pada diagnose, prevensi dan pengobatan penyakit.
 - membawa pengetahuan farmakologi dasar ke dalam tingkat klinik curriculum kedokteran, dan mengintegrasikannya dengan kedokteran klinis sebagai dasar terapi rasionil yang sesungguhnya.
 - secara efektif menjelaskan mahasiswa kepentingan praktis konsep dasar dalam farmakologi.
 - karena itu, mempunyai hubungan yang cukup dengan farmakologi dasar, hubungan konsep farmakologi dasar dengan *medical practice* dan mampu untuk menafsirkannya pada mahasiswa, misalnya: konsep sederhana *doseresponse relationship* dan *biologic half life*, mempunyai kepentingan praktis, tapi sering salah dimengerti, dan tidak begitu diperdalam oleh dokter praktek.
- Akibatnya ialah terapi yang tidak maximal efektif, atau kumulasi atau toxicitas terjadi.

- mengadakan konperensi di bagian penyakit dalam, pediatri dan psichiatri.

Lain daripada itu *clinical pharmacology* adalah profesi medis yang mencurahkan usaha pada perkembangan terapi obat untuk penyakit manusia. Ia selain terdidik baik dalam farmakologi, juga dalam biokimia, fisiologi, mikrobiologi atau pengetahuan *basic* dan klinik lain. Ia haruslah juga terlatih dalam diagnose dan terapi penyakit. Menurut De Felix *clinical pharmacologist* adalah «clinical drug developer» (Dipalma, 1972).

Tiap keahlian mempunyai gambaran yang karakteristik. Dipalma (1972) menulis sebagai berikut:

Some key features of a medical specialty:

-
1. Special or unique theories and techniques
 2. Restriction to an organ system
 3. A disease or clinical outlet
 4. Own body of literature, books, journals, seminars
 5. A history
 6. Its own societies
 7. Government and industrial support
 8. Specific teaching functions
 9. Specific and unique research functions
 10. A specialty board
-

Dia menyarankan untuk menaruh perhatian serius dalam mengembangkan keahlian farmakologi klinik dalam hal: *specialty board*. Misalnya dalam menentukan *standard training*. Sedangkan *point* yang lain di atas nampaknya tidak lagi menjadi masalah. Barangkali itu pulalah sebabnya mengapa farmakologi klinik sudah banyak berkembang di banyak negeri.

Bagaimana prospeknya di Indonesia?

Lambat atau cepat adanya farmakologi klinik akan sangat terasa dibutuhkan. Di negeri ini tiap fakultas kedokteran mempunyai bagian farmakologi. Saya kira, suatu langkah yang baik apabila inisiatif pengembangan farmakologi klinik datang dari bagian ini, kalau perlu, merupakan bagian dari departemen farmakologi.

Di muka telah dikatakan bahwa ada 3 fungsi farmakologi klinik akademis:

1. Pengajaran
2. Perawatan pasien
3. *Research*

Dari ketiga fungsi ini, yang segera bisa dilaksanakan mungkin fungsi pengajaran farmakologi klinik di fakultas kedokteran. Ini sesuai dengan yang banyak diusulkan (di antaranya: dr. Y. Anwar) pada Kongres IKAFI II-1974 di Jakarta.

Walaupun prospeknya baik, hambatan yang mungkin timbul menurut dr. Ma'rifin Husin, M.Sc. (Universitas Airlangga) menyangkut masalah:

1. *behavior aspect*
2. tenaga yang terarah

Yang perlu pula dikerjakan ialah meyakinkan para klinisi tentang apa yang bisa disumbangkan oleh bidang pengetahuan baru ini. Tanpa *response* yang baik dari mereka sukar sekali bidang ini akan berkembang. Secara bertahap dengan konsultasi dengan badan lain, misalnya American College of Clinical Pharmacology, akan berkembanglah kemudian farmakologi klinik selanjutnya.

RINGKASAN

Perkembangan keadaan memerlukan bidang pengetahuan baru yakni: farmakologi klinik. Hal yang perlu diperhatikan ialah fungsi, organisasi dan keperluan-keperluannya. Hanya saja, sebelum putusan ke arah pembinaan farmakologi klinik haruslah didapat persesuaian dalam hal kebutuhannya, baik bagi rumah sakit maupun bagi fakultas kedokteran.

Fungsi harus dijelaskan dulu, fungsi akademik dalam fakultas kedokteran dan fungsi *service* dalam rumah sakit. Adanya laboratorium farmakologi klinik dan *service* klinik akan banyak menghemat tenaga dan alat yang akan diperlukan oleh sebuah rumah sakit. Daripada tiap departemen rumah sakit membuat laboratorium sendiri-sendiri, akan lebih baik ada laboratorium sentral farmakologi klinik. Dan harus diingat, bahwa nanti mencakup pula status administratif, perencanaan staf tehnicus dan profesional, ruang kantor dan laboratorium serta fasilitas rumah sakit termasuk *out-patient* dan tentu saja dana (Wardell, 1974).

Melihat kondisi kebutuhan yang sama, nampaknya Indonesia sudah harus mulai berfikir ke arah itu. Jalan awal yang paling sederhana ialah memberikan pelajaran farmakologi klinik pada mahasiswa. Dari sini perkembangan lebih lanjut farmakologi klinik akan dibina.

KEPUSTAKAAN

- Ahlquist, Raymond P. 1972 Teaching responsibilities of clinical pharmacology. *J. Clin. Pharmacol.* 12 (10): 404.
- Calesnick, B. 1972 The responsibilities of clinical pharmacology in hospital practice. *J. Clin. Pharmacol.* 12 (10):403.
- Dipalma, J.R. 1972 Clinical pharmacology as a specialty. *J. Clin. Pharmacol.* 12 (10):399-402.
- France, Donald E. 1972 Relationship between clinical pharmacology and clinical pharmacy. *J. Clin. Pharmacol.* 12 (10):384-92.
- Hutcheon, Duncan E. 1972 Factor influencing the growth of clinical pharmacology. *J. Clin. Pharmacol.* 12 (10):365-8.
- Laurence, D.R. 1973 *Clinical pharmacology*, ed. 4 The English Language Book Society and Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Melmon, Kenneth L., & Morelli, Howard E. (eds) 1972 *Clinical pharmacology*. MacMillan Company, New York.
- Oppelt, W. Walter. 1972 Moderator's remarks. *J. Clin. Pharmacol.* 12 (10): 382-3.
- Robinson, Donald S. 1972 Introductory remarks. *J. Clin. Pharmacol.* 12 (10):369.

- Shideman, F.E. 1972 Some views of a pharmacologist on clinical pharmacology. *J. Clin. Pharmacol.* 12 (10):370-4.
- Wardell, William M. 1974a. Clinical pharmacology at university medical centers. I. Function and organization. *J. Clin. Pharmacol.* 14 (7):309-324.
- _____ 1974b. Clinical pharmacology at university medical centers. II. Requirements. *J. Clin. Pharmacol.* 14 (8-9):408.
-