

Case Report

Swiss-Cheese Model Kausalitas Efek Samping Obat: Laporan Kasus Perdarahan Saluran Cerna Pada Penggunaan Obat Herbal

Jefman Efendi Marzuki HY^{1*}, Glorianna Christy², Nyimas Maida Shofa³

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya, Surabaya-Indonesia

² Program Pendidikan Dokter, Universitas Surabaya, Surabaya-Indonesia

³ Rumah Sakit Ibnu Sina, Gresik-Indonesia

* corresponding author: jefmanem@staff.ubaya.ac.id

Abstract—Pharmacovigilance is a process to identify, evaluating, comprehending, and avoiding harmful drug or treatment-related events. Unfortunately, Indonesia still has a relatively low rate of reporting adverse drug reactions (ADR), including those caused by herbal medications. Lack of information is one factor contributing to this, among others being ignorance and lack of awareness. The Swiss-cheese model is a risk analysis approach that can be used to examine variables that could contribute to the occurrence of adverse drug reactions. A woman, 72, was checked into the hospital after complaining of melena. The patient had previously used herbal product that containing of *Retrofracti fructus*, *Languatis rhizoma*, *Piperis nigri fructus*, *Blumeae folium*, and *Orthosiphonis folium*, patient also consume herbs that made from lemongrass (*Cymbopogon citratus*) dan turmeric (*Curcuma longa*). Some herbs may have an impact on the cyclooxygenase (COX) system, raising the danger of gastrointestinal problems including bleeding. Diverse patient comorbidities may potentiate adverse drug reactions, necessitating careful monitoring of medication side effects, encompassing both pharmaceutical and herbal remedies. Swiss-cheese model is an approach that can be used to analyze factors that can contribute to adverse drug event. Naranjo and WHO-UMC were used in the causality analysis.

Keywords: herbs; adverse drug reaction, gastrointestinal bleeding, patient safety, pharmacovigilans

Abstrak—Farmakovigilans merupakan kegiatan ditujukan sebagai upaya mendeteksi, menilai, memahami, dan mencegah kejadian yang merugikan akibat obat ataupun produk pengobatan. Sayangnya pelaporan efek samping obat (ESO) termasuk obat herbal masih sangat rendah di Indonesia. Hal ini dapat diakibatkan oleh kurangnya pengetahuan dan perhatian, salah satunya akibat kurangnya data. *Swiss-cheese model* adalah pendekatan analisis risiko yang dapat digunakan untuk menganalisis faktor-faktor yang dapat berkontribusi terhadap kejadian ESO. Seorang wanita 72 tahun masuk ke rumah sakit dengan keluhan melena. Pasien memiliki riwayat penggunaan produk herbal yang mengandung *Retrofracti fructus*, *Languatis rhizoma*, *Piperis nigri fructus*, *Blumeae folium*, *Orthosiphonis folium*, serta memiliki riwayat mengonsumsi jamu serai (*Cymbopogon citratus*) dan kunyit (*Curcuma longa*). Beberapa herbal memiliki potensi mempengaruhi sistem siklooksigenase (COX), sehingga meningkatkan risiko terjadinya gangguan pada saluran cerna seperti perdarahan. Serangkaian kondisi pasien dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping obat, sehingga perlunya perhatian terhadap efek samping obat termasuk obat herbal. Pendekatan *Swiss-cheese* merupakan suatu pendekatan yang dapat digunakan untuk menganalisis faktor-faktor yang dapat berkontribusi terhadap kejadian ESO. Analisis kausalitas dilakukan dengan menggunakan *WHO-UMC* dan *Naranjo*. Hal ini ditujukan sebagai upaya peningkatan pelayanan kesehatan yang aman bagi pasien.

Kata kunci: obat herbal, efek samping, perdarahan saluran cerna, keamanan pasien, farmakovigilans

PENDAHULUAN

Secara global, mayoritas anggota WHO melaporkan penggunaan obat herbal di negaranya, termasuk Indonesia [1]. Berdasarkan data Risesdas tahun 2018, penggunaan obat herbal dilaporkan berkisar antara 12,9-31,4% [2]. Sebagai bagian dari farmakovigilans, Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) telah berupaya meregulasi obat herbal [3]. Kegiatan ini ditujukan sebagai upaya mendeteksi, menilai, memahami, dan mencegah kejadian yang merugikan akibat obat ataupun produk pengobatan [4].

Kegiatan farmakovigilans membutuhkan peran aktif tenaga kesehatan untuk melaporkan efek samping obat (ESO), termasuk obat herbal [3]. Sayangnya, pelaporan ESO masih sangat rendah di Indonesia [5]. Sebuah kajian sistematik melaporkan bahwa rendahnya pelaporan ESO dapat diakibatkan oleh kurangnya pengetahuan dan kurangnya *awareness* [6]. Di sisi lain, kesalahpahaman aspek keamanan obat herbal dengan prasangka bahwa obat herbal lebih aman juga berkontribusi terhadap kurangnya perhatian terhadap keamanan obat

herbal [7, 8]. Hal ini dapat berakibat terhadap kurangnya data keamanan obat herbal [6, 8]. Lebih lanjut, seringkali ESO terjadi akibat adanya beberapa faktor predisposisi lainnya yang memungkinkan terjadinya ESO. Pemodelan *Swiss-cheese* dapat membantu untuk menganalisis faktor-faktor predisposisi yang berkontribusi terhadap kejadian ESO [9].

Laporan kasus ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait kejadian efek samping yang diakibatkan oleh obat herbal, sehingga masyarakat khususnya tenaga kesehatan menjadi lebih *aware* serta memberikan pengetahuan efek samping akibat obat herbal.

KASUS

Seorang wanita, 72 tahun, masuk ke rumah sakit (RS) dengan keluhan melena. Keluhan dialami sejak satu hari sebelum masuk rumah sakit (RS). Frekuensi melena sebanyak >5 kali. Pasien juga mengeluhkan adanya muntah hematemesis sebanyak 1 kali. Keluhan disertai nyeri perut, serta mual. Pasien mengalami penurunan nafsu makan sejak tiga hari yang lalu. Pasien memiliki riwayat *diabetes mellitus* dan *osteoarthritis*. Pasien tidak rutin minum obat antidiabetes (OAD) dan obat antinyeri, namun pasien rutin mengonsumsi produk jamu pegal linu setiap nyeri sendi sejak beberapa bulan sebelum masuk RS. Produk jamu tersebut merupakan produk yang isinya mengandung *Retrofracti fructus*, *Languatis rhizoma*, *Piperis nigri fructus*, *Blumeae folium*, *Orthosiphonis folium*. Selain itu, pasien juga melaporkan mengonsumsi jamu serai (*Cymbopogon citratus*) dan kunyit (*Curcuma longa*) sebelum adanya keluhan mual. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit lain sebelumnya.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya anemis dan nyeri tekan epigastrium. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 6,49 g/dL, MCV 75 fl, MCH 24, eritrosit 2,67x10⁶/uL, AST 13,6 U/L, ALT 11,7 U/L, glukosa darah sewaktu 120 mg/dL, kreatinin 1,04 mg/dL, BUN 41 mg/dL, natrium 138 mmol/L, dan kalium 4,1 mmol/L. Pasien diberikan pantoprazole 40 mg/12 jam, sukralfat 1,5 gram/8 jam, asam traneksamat 500 mg/8 jam, vitamin K 1 ampul/8 jam, ondansetron 8 mg/8 jam, insulin 10 IU, dan transfusi PRC 2 kantong. Pasien diketahui masih mengalami melena dalam dua hari perawatan, namun sudah mengalami penurunan frekuensi hingga akhirnya pada hari ke-3 pasien sudah tidak mengalami melena lagi dan kemudian pulang pada hari ke-5 perawatan.

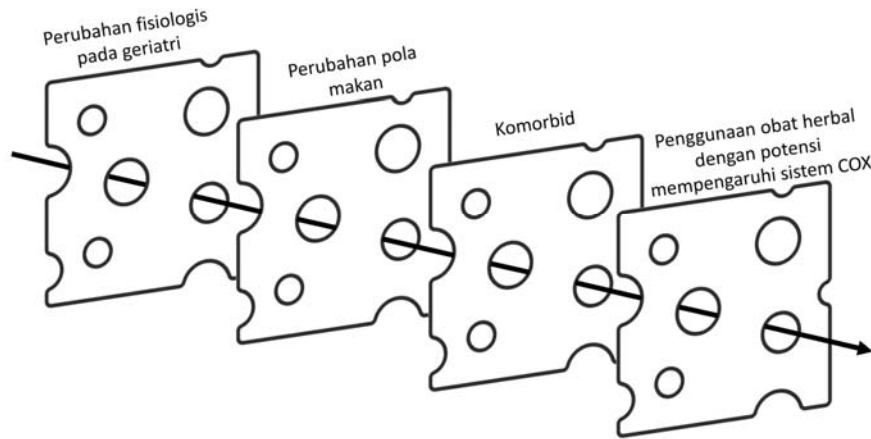
DISKUSI

Perdarahan saluran cerna dapat diakibatkan oleh beberapa etiologi, salah satunya akibat obat [10]. Pada pasien ini diketahui adanya riwayat nyeri sendi sehingga pasien rutin mengonsumsi jamu pegal linu serta tidak memiliki riwayat penyakit lain selain diabetes. Obat herbal yang dikonsumsi pasien merupakan obat herbal yang terdaftar sebagai Jamu di Indonesia [11]. Data keamanan obat herbal ini didasarkan pada hanya berdasarkan pengalaman empiris [12].

Salah satu bahan yang terkandung dalam produk herbal yang digunakan pasien adalah *Languatis rhizoma*. Beberapa produk yang juga mengandung bahan ini diklaim sebagai analgesik [13]. Klaim ini didukung dengan penelitian pada tikus dengan produk yang mengandung *Languatis rhizoma* yang diketahui dapat menghasilkan efek analgesik [14, 15]. Salah satu potensi efek analgesik dapat diperoleh melalui inhibisi sistem siklooksigenase (COX), yang efeknya dapat berakibat pada inhibisi agregrasi platelet sehingga meningkatkan risiko perdarahan terutama pada geriatri [16].

Pasien ini juga diketahui memiliki riwayat penggunaan *Curcuma longa* yang diketahui memiliki efek antiinflamasi dan antiplatelet [17, 18]. Berdasarkan studi *in-vitro*, *Curcumin* yang merupakan komponen utama *Curcuma longa* memiliki efek antiplatelet melalui inhibisi metabolisme asam arakidonat dan sintesis *thromboxane-A2* (TXA₂) [18, 19]. Potensi herbal untuk mengganggu hemostasis tidak hanya dapat terjadi melalui sistem COX, melainkan juga dapat terjadi melalui gangguan pada kaskade koagulasi dan fibrinolisis [17]. Walaupun belum didapatkan data terkait efek komponen herbal yang digunakan pasien terhadap sistem koagulasi dan fibrinolisis, akan tetapi efek ini tidak dapat disingkirkan begitu saja. Hal ini

dikarenakan masih kurangnya data keamanan herbal yang diteliti [8]. Lebih lanjut, masih mungkin suatu efek produk herbal dihasilkan akibat kombinasi herbal [20].



Gambar 1. Pemodelan Swiss-Cheese pada pasien.

Tabel 1
Analisis Kausalitas WHO-UMC

Kategori	Hubungan Waktu	Penyebab lain	Dechallenge	Rechallenge
Certain	Ya	Ya	Ya	Ya
Probable	Ya	Ya	Ya	Tidak
Possible	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
Unlikely	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

Kondisi pasien ini dapat diakibatkan oleh serangkaian keadaan atau dikenal dengan fenomena “Swiss-cheese” [9]. Keadaan-keadaan tersebut dapat berkontribusi terhadap kejadian perdarahan saluran cerna pada pasien (**Gambar 1**). Pertama, pasien merupakan pasien geriatri. Perubahan fisiologis menyebabkan perubahan pertahanan mukosa lambung pada populasi geriatri [21, 22]. Kedua, kondisi pasien yang mengalami penurunan nafsu makan dapat berakibat pada kurangnya asupan makanan. Pola makan yang tidak teratur dapat berisiko menyebabkan masalah pada saluran cerna bagian atas [23–25]. Ketiga, adanya komorbid diabetes pada pasien juga dapat berperan sebagai salah satu faktor terhadap kejadian perdarahan saluran cerna.

Studi yang dilakukan oleh Faigel dkk menunjukkan bahwa adanya hubungan antara peningkatan kadar gula darah dan peningkatan kreatinin [26]. Manifestasi gastrointestinal pada pasien diabetes dapat diakibatkan oleh beberapa hal seperti neuropati sistem otonom lambung [27], terganggunya fungsi sel Cajal [28], dan dilatasi lambung [29]. Keempat, adanya penggunaan herbal dengan potensi mempengaruhi sistem COX meningkatkan risiko terjadinya perdarahan saluran cerna pada pasien. Hal ini sejalan dengan studi oleh Kim dkk, pasien geriatri dengan diabetes dan menggunakan analgesik memiliki risiko yang lebih besar terhadap kejadian perdarahan saluran cerna [30].

Penulis dan tim melakukan analisis Naranjo untuk kondisi pasien tersebut, dan didapatkan bahwa kondisi pasien dapat diakibatkan oleh penggunaan obat herbal yaitu dengan skor 5 (*probable*). Hasil ini didapatkan dengan data *onset* kejadian dengan waktu pemberian berhubungan (2 poin), ESO yang diperkirakan membaik setelah pasien menghentikan obat dan mendapatkan tata laksana (1 poin), yang kemungkinan tidak didapatkan adanya penyebab lain yang menyebabkan kondisi pasien (2). Analisis Naranjo adalah salah satu metode untuk melakukan analisis kausalitas efek samping obat [31]. Sejalan dengan analisis kausalitas WHO-UMC, yang juga masuk ke dalam kondisi *probable* (**Tabel 1**). Deteksi dini efek samping obat menjadi faktor krusial dalam pelayanan kesehatan. Selain sebagai upaya dalam *patient safety* [32], juga menjadi upaya dalam efisiensi pembiayaan jaminan kesehatan nasional [33]. Studi di Inggris menunjukkan bahwa perawatan akibat efek samping obat memerlukan biaya sekitar 847 juta dolar [34], sedangkan negara lain menggunakan 15-20% pembiayaan rumah sakit untuk efek samping obat [35]. Padahal, sekitar >50% efek samping obat merupakan kejadian yang dapat dihindari atau dicegah [36]. Hal ini menunjukkan bahwa, farmakovigilans merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari pelayanan kesehatan [4].

SIMPULAN

Penggunaan obat herbal tidak lepas dari potensi munculnya ESO. Pemantauan ESO herbal perlu menjadi salah satu perhatian dalam pelayanan kesehatan. Hal ini menjadi bagian penting dalam *patient safety*. Lebih lanjut, *Swiss-cheese model* dapat menjadi salah satu modalitas yang bisa digunakan untuk membantu analisis kejadian ESO pada pasien bersama dengan analisis kausalitas lainnya seperti Naranjo dan WHO-UMC.

REFERENSI

1. World Health Organization. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Balitbangkes;
3. BPOM. Mekanisme Monitoring Efek Samping Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan. 2021.
4. World Health Organization. Pharmacovigilance [Internet]. [cited 2023 Jan 13]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>
5. Tamlichia, Litacha, Darmayani, IGAAP Sri, Marzuki, Jefman, Nego, Mario Abet. Learning from Adverse Drug Event Reporting in Indonesia 2011 – 2016: Promoting Learning Over Blame Among Doctors and Healthcare Facility (Hospital and Primary Healthcare). ISQua's 35th Int Conf. Kuala Lumpur; 2018.
6. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48:739–47.
7. Al-Worafi YM. Herbal medicines safety issues. In: Al-Worafi Y, editor. *Drug Saf Dev Ctries* [Internet]. Academic Press; 2020 [cited 2023 Jan 18]. p. 163–78. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128198377000145>
8. Zhang J, Onakpoya IJ, Posadzki P, Eddouks M. The Safety of Herbal Medicine: From Prejudice to Evidence. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:1–3.
9. DiGregorio AM, Alvey H. Gastrointestinal Bleeding. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537291/>
10. BPOM. Cek Produk BPOM [Internet]. Cek Prod. BPOM. [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://cekbpom.pom.go.id/>

11. BPOM. Kriteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka [Internet]. 2005 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://sireka.pom.go.id/requirement/HK.00.05.41.1384-2005.pdf>
12. Yastiara I, Nugraha F, Kurniawan H. Identification of Paracetamol in Jamu Using Thin Layer Chromatography Analysis Method.
13. Willianto HC, Wijayahadi N. Pengaruh Pemberian Ramuan Ekstrak Produk X Sebagai Analgesik Pada Mencit. *J Kedokt Diponegoro*. 2016;5:972–81.
14. Akter M, Rahman S, Afsana NA, Morshed T, Roney SI, Debnath K, et al. Evaluation of antinociceptive activity of an Indonesian herbal product Sendi in Swiss albino mice. 2013;
15. Qureshi O, Dua A. COX Inhibitors. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549795/>
16. Abebe W. Review of herbal medications with the potential to cause bleeding: dental implications, and risk prediction and prevention avenues. *EPMA J*. 2019;10:51–64.
17. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27:391–401.
18. Srivastava KC, Bordia A, Verma SK. Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1995;52:223–7.
19. Wang Y, Yang H, Chen L, Jafari M, Tang J. Network-based modeling of herb combinations in traditional Chinese medicine. *Brief Bioinform* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 18];22. Available from: <https://doi.org/10.1093/bib/bbab106>
20. Perneger TV. The Swiss cheese model of safety incidents: are there holes in the metaphor? *BMC Health Serv Res*. 2005;5:71.
21. Age - Related Gastric Changes. *J Surg*. 2016;4:20.
22. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: The mechanisms and clinical implications. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20:4467–82.
23. Vakhshoori M, Keshteli AH, Saneei P, Esmailzadeh A, Adibi P. Relationship Between Meal Frequency and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Iranian Adults. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2998–3008.
24. Yamamoto Y, Furukawa S, Watanabe J, Kato A, Kusumoto K, Miyake T, et al. Association Between Eating Behavior, Frequency of Meals, and Functional Dyspepsia in Young Japanese Population. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28:418–23.
25. Xu J-H, Lai Y, Zhuang L-P, Huang C-Z, Li C-Q, Chen Q-K, et al. Certain Dietary Habits Contribute to the Functional Dyspepsia in South China Rural Area. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2017;23:3942–51.
26. Faigel DO, Metz DC. Prevalence, etiology, and prognostic significance of upper gastrointestinal hemorrhage in diabetic ketoacidosis. *Dig Dis Sci*. 1996;41:1–8.
27. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:63–79.
28. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007;356:820–9.
29. Katz LA, Spiro HM. Gastrointestinal manifestations of diabetes. *N Engl J Med*. 1966;275:1350–61.
30. Kim J, Lee J, Shin CM, Lee DH, Park B-J. Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3:e000133.
31. The Joint Commission. National Patient Safety Goals [Internet]. 2022. Available from: <https://www.jointcommission.org/standards/national-patient-safety-goals/-/media/131f1a35ea9743eca04b9858b73b0a93.ashx>
32. Osanlou R, Walker L, Hughes DA, Burnside G, Pirmohamed M. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open*. 2022;12:e055551.

33. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15–9.
34. Qing-ping S, Xiao-dong J, Feng D, Yan L, Mei-ling Y, Jin-xiu Z, et al. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:73.
35. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2012;7:e33236.