

## **Therapeutic Drug Monitoring (TDM) pada Penggunaan Aspirin sebagai Antireumatik**

### **Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in The Use of Aspirin as Antirheumatoid Drugs**

Isnatin Miladiyah<sup>1\*</sup>

#### **ABSTRACT**

*Therapeutic drug monitoring (TDM) is used in drug therapy for selected drugs with narrow therapeutic index, or a broad range of kinetics variation, or drugs with strong correlation between plasma concentration and clinical effects or toxicity. Aspirin is one of the widely used old generation drugs, with a broad range of activity spectrum: analgesic, antipyretic, anti-inflammatory, and antiplatelet. As anti-inflammatory drug, aspirin directed as therapy for many of chronic inflammation, such as rheumatoid arthritis. As an antirheumatic agent, aspirin shows a wide variation in the pharmacokinetic of aspirin metabolism, and has a narrow therapeutic index because it effective at concentration of 10-30 mg/dl, but at more than 40 mg/dl intoxication occurs (metabolic acidosis, hyperpnea, and death). Those are why aspirin use as antirheumatic agent need therapeutic drug monitoring, so that doctors can guarantee that plasma aspirin concentration is in the therapeutic range, to achieve optimization of therapy with minimal side effects. This article reveals about use of aspirin as antirheumatoid drugs and why therapeutic drug monitoring is needed in aspirin use (Sains Medika, 4(2):210-226).*

**Keywords:** aspirin, salicylates, monitoring, antirheumatic agent, overdose

#### **ABSTRAK**

*Therapeutic drug monitoring (TDM) banyak diterapkan di dalam pengobatan untuk obat-obat dengan indeks terapi sempit, variasi kinetika sangat besar, atau obat yang konsentrasinya dalam plasma banyak terkait dengan efek klinis yang ditimbulkan atau timbulnya efek samping. Aspirin merupakan obat generasi lama dan telah digunakan secara sangat luas, dengan spektrum kerja yang bervariasi, yaitu analgesik, antipiretik, antiinflamasi, dan antiplatelet. Sebagai antiinflamasi, penggunaan aspirin banyak diarahkan untuk mengatasi berbagai kelainan inflamasi kronis, misalnya sebagai antireumatik pada kasus rheumatoid arthritis. Obat ini mempunyai variasi kinetika yang cukup besar dalam hal metabolismenya, selain itu indeks terapinya sempit karena untuk berefek sebagai antireumatik dibutuhkan konsentrasi obat dalam plasma sebesar 10-30 mg/dl, sedangkan konsentrasi di atas 40 mg/dl sudah menimbulkan efek samping yang berbahaya (asidosis metabolik, hiperpnea, sampai kematian). Dengan demikian aspirin merupakan salah satu obat yang perlu dilakukan *therapeutic drug monitoring*, untuk memastikan bahwa konsentrasi obat dalam plasma berada dalam rentang konsentrasi yang ditargetkan, sehingga mampu meminimalkan efek samping tanpa mengurangi efikasi obat. Tulisan ini disajikan untuk memberikan informasi mengenai aspirin dan manfaatnya sebagai antireumatik, serta mengapa penggunaan aspirin sebagai antireumatik perlu dilakukan *therapeutic drug monitoring* (Sains Medika, 4(2):210-226).*

**Kata kunci:** aspirin, salisilat, monitoring, antireumatik, overdosis

#### **PENDAHULUAN**

*Therapeutic Drug Monitoring (TDM) sering juga disebut Drug Therapy Monitoring merupakan suatu cara untuk mengukur konsentrasi obat dalam plasma sekaligus mengetahui interpretasinya (Flores, 2004; Touw et al., 2007). Metode ini diperkenalkan*

---

<sup>1</sup> Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia (FK UII) Yogyakarta

\* Jl. Kaliurang Km 14,5 Sleman 55584 Yogyakarta (0274) 898444 psw 2096; Fax (0274) 898444 psw 2007

pertama kali sekitar pada tahun 1970 dengan asumsi bahwa konsentrasi obat dalam cairan tubuh (darah atau plasma) merupakan prediktor yang lebih baik untuk memperkirakan efek obat daripada dosis obat (Touw *et al.*, 2007). Dengan mengukur kadar obat dalam cairan tubuh ini, maka dapat dilakukan titrasi dosis pada pasien secara individual, sehingga konsentrasi obat dalam tubuh memberikan respon paling optimal dengan tolerabilitas dan risiko toksisitas yang paling rendah (Hiemke *et al.*, 2011).

Pada dasarnya, TDM merupakan salah satu upaya mengintegrasikan ilmu farmakinetika dan farmakodinamika, dengan mengukur konsentrasi obat dalam plasma untuk mengoptimalkan dan melakukan individualisasi dosis sehingga sesuai untuk pasien (Neef, 2011). Hasil dari TDM ini dimanfaatkan untuk mengevaluasi derajat respon terapi suatu obat, memberikan informasi yang bermanfaat mengenai kesesuaian terapi obat, evaluasi kepatuhan pasien terhadap dosis yang diberikan, mendeteksi kemungkinan efek samping dan toksisitas suatu obat, mengkonfirmasi kemungkinan adanya interaksi obat, serta untuk penyesuaian dosis obat (Abdelrahim, 2008).

Tidak setiap obat memerlukan TDM. Suatu obat perlu dilakukan TDM apabila kadarnya dalam plasma sangat mempengaruhi efek yang ditimbulkan (terutama pada obat dengan indeks terapi sempit), obat yang memberikan profil farmakokinetika yang sangat bervariasi, untuk menetapkan target konsentrasi obat tertentu dalam plasma (Ghiclescu, 2008), atau adanya keterkaitan erat antara konsentrasi dalam plasma dengan efek klinik yang ditimbulkan, namun tidak tersedia parameter klinis yang memadai (Neef, 2011).

Pengukuran biasanya dilakukan terhadap kadar obat total dalam plasma, namun pada laboratorium tertentu dapat dengan menetapkan kadar obat bebas atau bahkan dengan sampel dari saliva. Beberapa obat mungkin saja tidak menunjukkan korelasi antara kadar obat dalam plasma dengan aktivitas terapetiknya, dalam hal ini monitoring dilakukan untuk mengidentifikasi kemungkinan ketidakpatuhan penderita dalam mengkonsumsi obat. Dengan demikian TDM merupakan suatu sistem penjaminan kualitas manajemen obat, yang bertujuan untuk memberikan obat yang tepat, pada pasien yang sesuai, dalam dosis yang tepat, sehingga mencapai efek yang diharapkan (Neef, 2011).

Obat golongan salisilat merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan, karena mempunyai sifat analgesik, antipiretik, antiinflamasi, antireumatik, dan yang paling mutakhir adalah sebagai antiagregasi trombosit (antitrombotik) atau antiplatelet (Beckman

Coulter, 2003). Salisilat tersedia dalam berbagai bentuk sediaan obat, di antaranya topikal, tablet, serbuk, dan supositoria. Selain bentuk regular, salisilat juga tersedia dalam bentuk tablet salut selaput yang diharapkan akan mengalami disolusi dalam usus halus (Chyka *et al.*, 2007).

Obat golongan salisilat yang paling banyak digunakan adalah aspirin (asam asetil salisilat). Sampai saat ini, obat ini masih merupakan analgesik-antipiretik dan antiinflamasi yang paling banyak diresepkan dan menjadi standar untuk pembandingan atau evaluasi antiinflamasi lain (Roberts & Morrow, 2001). Aspirin berbeda dengan derivat asam salisilat lainnya karena mempunyai gugus asetil. Gugus asetil inilah yang nantinya mampu menginaktivasi enzim siklooksigenase, sehingga obat ini dikenal sebagai AINS yang unik karena penghambatannya terhadap enzim siklooksigenase bersifat ireversibel (Majeed *et al.*, 2003), sementara AINS lainnya menghambat enzim siklooksigenase secara kompetitif sehingga bersifat reversibel (Roy, 2007).

Sebagai obat yang sering digunakan di masyarakat, aspirin dilaporkan sering menimbulkan keracunan. Di Inggris, angka kejadian keracunan aspirin adalah 5-7% dari seluruh keracunan obat yang dibawa ke rumah sakit dan menyebabkan 30-40 kematian per tahun (Wood *et al.*, 2005). Sementara di Amerika Serikat, pada tahun 2004, keracunan aspirin tingkat sedang dilaporkan sebanyak 9% dari kasus keracunan obat seluruhnya, keracunan tingkat berat 1%, dan sebanyak 64 orang meninggal dunia (0,2%) (Chyka *et al.*, 2007).

Aspirin merupakan salah satu obat yang perlu dilakukan TDM, terutama dalam fungsinya sebagai antirematik, dimana penggunaannya memerlukan dosis yang cukup tinggi dan dalam jangka lama. Menurut Roberts & Morrow (2001); Agrawal (2011) perlunya dilakukan TDM pada penggunaan salisilat ini disebabkan oleh :

1. Salisilat dalam plasma terikat dengan protein plasma (albumin), dimana kapasitas pengikatan ini terbatas sehingga pada kadar tertentu maka lebih banyak obat yang bebas, akibatnya efek obat lebih sulit dikontrol.
2. Salisilat dimetabolisir hepar menjadi beberapa metabolit dengan dikonjugasikan dengan beberapa zat tertentu. Kapasitas metabolisme ini juga terbatas sehingga juga mempengaruhi kadar salisilat dalam plasma.
3. Kadar salisilat plasma dalam rentang terapi sebagai antirematik ternyata tetap dapat memunculkan efek samping (sehingga mungkin perlu penyesuaian dosis). Sebagai

contoh adalah tinnitus dapat terjadi pada kadar terapi 20 mg/dL (padahal kadar terapi untuk antirematik adalah antara 10-35 mg/dL).

Penelitian menunjukkan bahwa farmakokinetika aspirin pada pasien dewasa menunjukkan variasi yang besar. Variasi kinetika yang besar ini, menyebabkan perlunya dilakukan pengukuran kadar metabolit aspirin di dalam plasma dan dimonitor. Hal ini bertujuan untuk memastikan bahwa konsentrasi terapeutik aspirin telah dicapai dan dapat dipertahankan dan efek pengobatan sesuai dengan yang diharapkan (Ziu & Giasuddin, 1993a).

## **TINJAUAN PUSTAKA**

### **Farmakokinetika Aspirin**

#### **Absorpsi**

Aspirin cepat diabsorpsi dari saluran pencernaan dan segera dihidrolisis menjadi asam salisilat, dengan kadar puncak asam salisilat dalam plasma tercapai dalam 1-2 jam (Beckman Coulter, 2003). Sediaan tablet salut selaput menunjukkan kecepatan absorpsi yang bervariasi, dimana konsentrasi puncak dalam plasma tercapai dalam 4-6 jam setelah pemberian, namun onset ini dapat tertunda sampai 8-12 jam pada dosis tinggi (Chyka *et al.*, 2007). Kecepatan absorpsi ini dipengaruhi oleh bentuk sediaan, ada tidaknya makanan dalam lambung, tingkat keasaman lambung, dan faktor fisiologis lainnya (Beckman Coulter, 2003).

#### **Distribusi**

Di dalam sirkulasi, sebanyak 80-90% salisilat terikat dengan protein plasma, terutama albumin. Salisilat ini dapat didistribusikan ke hampir seluruh cairan tubuh dan jaringan, serta mudah melalui sawar darah plasenta sehingga dapat masuk ke dalam sirkulasi darah janin (Roy, 2007). Pada dosis rendah (konsentrasi dalam plasma < 10 mg/dL), 90% salisilat terikat oleh albumin, sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi (> 40 mg/dl), hanya 75% salisilat yang terikat oleh albumin.

#### **Metabolisme**

Aspirin dihidrolisis menjadi asam salisilat di dalam sistem gastrointestinal dan sirkulasi darah (dengan waktu paruh aspirin 15 menit) (Chyka *et al.*, 2007). Dalam bentuk

asam salisilat, waktu paruh dalam plasma dalam dosis terapeutik menjadi 2-4,5 jam, namun dalam dosis yang berlebihan (overdosis) waktu ini dapat lebih panjang, antara 18 sampai 36 jam (Ijaz *et al.*, 2003). Jadi dapat dikatakan bahwa waktu paruh asam salisilat ini terkait dengan dosis. Semakin tinggi dosis aspirin yang diminum, maka waktu paruh asam salisilat juga semakin panjang. Pada pemberian aspirin dosis tinggi, jalur metabolisme asam salisilat menjadi jenuh; akibatnya kadar asam salisilat dalam plasma meningkat tidak sebanding dengan dosis aspirin yang diberikan (Beckman Coulter, 2003). Karena aspirin segera dihidrolisis sebagai salisilat di dalam tubuh, maka salisilat inilah yang bertanggungjawab terhadap terjadinya intoksikasi (Chyka *et al.*, 2003).

Kira-kira 80% asam salisilat dosis kecil akan dimetabolisir di hepar, dikonjugasikan dengan glisin membentuk asam salisilat urat, dan dengan asam glukuronat membentuk asam salisilat glukuronat, dan salisilat fenolat glukuronat. Sebagian kecil dihidroksilasi menjadi asam gentisat (Ijaz *et al.*, 2003). Metabolisme salisilat ini dapat mengalami saturasi (kejenuhan). Pada orang dewasa normal, saturasi kinetika salisilat terjadi pada pemberian aspirin dosis 1-2 g. Apabila kapasitas metabolisme ini terlampaui, maka akan menyebabkan waktu paruh asam salisilat dalam plasma semakin tinggi dan meningkatkan risiko timbulnya efek samping. Kinetika saturasi salisilat inilah yang berperan besar dalam kasus-kasus intoksikasi salisilat (Chyka *et al.*, 2007).

### **Ekskresi**

Ekskresi asam salisilat melalui ginjal sebesar 5,6% sampai 35,6% (Kementerian Kesehatan Malaysia [Kemkes Malaysia], 2001). Terdapat korelasi positif antara pH urin dengan klirens asam salisilat (Rashid *et al.*, 2003), dimana alkalinisasi (peningkatan pH urin) akan meningkatkan klirens asam salisilat yang selanjutnya meningkatkan ekskresi asam salisilat melalui urin (Buck, 2007). Akibatnya waktu paruh asam salisilat dapat diperpanjang oleh pH urin yang rendah (asam) dan pada fungsi ginjal yang terganggu (Kemkes Malaysia, 2001; Chyka *et al.*, 2007). Selain itu pada urin asam, salisilat berada dalam bentuk tidak terion sehingga direabsorpsi kembali sehingga menyebabkan konsentrasi salisilat dalam darah lebih tinggi. Oleh karena itu dinyatakan bahwa ekskresi salisilat selain dipengaruhi filtrasi glomeruler juga dipengaruhi oleh reabsorpsi dalam tubulus (Majeed, 2003).

Klirens melalui ginjal ini bisa berbeda nilainya dari nilai standar, tergantung pada

pengaruh lokal daerah (Rashid *et al.*, 2003). Bahkan variasi kinetika ini berbeda antara laki-laki dan perempuan dalam daerah yang sama, dan berbeda pula dengan penduduk dari daerah yang berbeda (Ijaz *et al.*, 2003).

Salisilat diekskresi ke dalam urin melalui proses filtrasi glomeruler dan sekresi aktif tubulus. Ekskresi salisilat dalam urin adalah dalam bentuk asam salisilat bebas (10%), asam salisilat (75%), fenolat salisilat (10%), asilglukoronat (5%), dan asam gentisat (1%). (Roy, 2007). Dalam cairan tubuh lain, ekskresi asam salisilat bervariasi. Ekskresi asam salisilat dalam ASI dianggap tidak aman sehingga tidak disarankan bagi ibu menyusui. Ekskresi asam salisilat dan konsentrasinya dalam air mata bervariasi antara 1% sampai 8% daripada konsentrasi asam salisilat plasma sebagai antiinflamasi (Kemkes Malaysia, 2001).

### **Farmakodinamika Aspirin**

Penggunaan aspirin sebagai antiinflamasi terutama adalah untuk pengobatan rheumatoid arthritis, yaitu suatu penyakit kronis sistemik yang melibatkan banyak organ, dan dianggap sebagai penyakit autoimun. Aspirin mampu mereduksi proses inflamasi di dalam sendi dan jaringan sehingga mengurangi gejala dan memperbaiki mobilitas penderita. Meskipun demikian, obat ini tidak mampu menghambat progresivitas cedera jaringan patologis (Roy, 2007). Jika dengan aspirin saja belum efektif, maka dapat diganti dengan AINS lain, kortikosteroid, atau obat yang bersifat *disease modifying drug*. Hal yang perlu diperhatikan adalah bahwa jika akan menggunakan kombinasi AINS dengan obat lain untuk rheumatoid arthritis (misalnya AINS dengan methotrexate), maka sebaiknya digunakan AINS selain aspirin (Colebatch *et al.*, 2011).

### **Mekanisme Aksi**

Efektivitas penggunaan aspirin adalah berdasarkan kemampuannya menghambat enzim siklooksigenase (cyclooxygenase/COX), yang mengkatalisis perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin  $H_2$ , prostaglandin  $E_2$ , dan tromboksan  $A_2$ . Aspirin hanya bekerja pada enzim siklooksigenase, tidak pada enzim lipooksigenase, sehingga tidak menghambat pembentukan lekotrien (Roy, 2007). Tidak seperti AINS lainnya yang menghambat enzim secara kompetitif sehingga bersifat reversibel, aspirin menghambat enzim COX secara ireversibel. Hal ini disebabkan karena aspirin menyebabkan asetilasi residu serin pada gugus karbon terminal dari enzim COX, sehingga untuk memproduksi

prostanoid baru memerlukan sintesis enzim COX baru (Vane & Botting, 2003). Hal ini penting karena terkait dengan efek aspirin, dimana durasi efek sangat bergantung pada kecepatan *turn over* enzim siklooksigenase (Roy, 2007).

Mekanisme kerja aspirin terutama adalah penghambatan sintesis prostaglandin  $E_2$  dan tromboksan  $A_2$ . Akibat penghambatan ini, maka ada tiga aksi utama dari aspirin, yaitu: (1) antiinflamasi, karena penurunan sintesis prostaglandin proinflamasi, (2) analgesik, karena penurunan prostaglandin  $E_2$  akan menyebabkan penurunan sensitisasi akhiran saraf nosiseptif terhadap mediator pro inflamasi, dan (3) antipiretik, karena penurunan prostaglandin  $E_2$  yang bertanggungjawab terhadap peningkatan *set point* pengaturan suhu di hipotalamus (Roy, 2007).

Aspirin menghambat sintesis platelet melalui asetilasi enzim COX dalam platelet secara ireversibel. Karena platelet tidak mempunyai nukleus, maka selama hidupnya platelet tidak mampu membentuk enzim COX ini. Akibatnya sintesis tromboksan  $A_2$  ( $TXA_2$ ) yang berperan besar dalam agregasi trombosit terhambat. Penggunaan aspirin dosis rendah regular (81 mg/hari) mampu menghambat lebih dari 95% sintesis  $TXA_2$  sehingga penggunaan rutin tidak memerlukan monitoring (Harrison, 2007). Molekul prostaglandin  $I_2$  ( $PGI_2$ ) yang bersifat sebagai anti agregasi trombosit diproduksi oleh endothelium pembuluh darah sistemik. Sel-sel endotel ini mempunyai nukleus sehingga mampu mensintesis ulang enzim COX. Hal inilah yang dapat menjelaskan mengapa aspirin dosis rendah dalam jangka panjang mampu mencegah serangan infark miokard melalui penghambatan terhadap  $TXA_2$  namun tidak terlalu berpengaruh terhadap  $PGI_2$  (Roy, 2007).

Selain melalui penghambatan terhadap COX, aspirin juga mampu mengasetilasi enzim *Nitric Oxide Synthase-3* (NOS-3) yang akan meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO). *Nitric Oxide* diketahui bersifat sebagai inhibitor aktivasi platelet, dengan demikian hal ini menambah informasi mengenai manfaat aspirin sebagai antiplatelet (O'Kane *et al.*, 2009).

### **Penggunaan dalam Klinik**

Aspirin sering dipakai untuk meredakan nyeri ringan sampai sedang, sedangkan untuk mengatasi nyeri berat (misalnya nyeri pada kanker) kadang dikombinasi dengan opiat. Dosis aspirin dalam terapi berbeda tergantung pada indikasi penggunaan dan usia pasien (Tabel 1).

Tabel 1. Dosis aspirin menurut indikasi dan usia (Chyka *et al.*, 2007)

Indikasi	Dosis lazim (oral)
Analgesik dan antipiretik	Dewasa dan remaja 325-500 mg tiap 3 jam, 325-650 mg tiap 4 jam, atau 650-1000 mg tiap 4 jam (bila perlu) Dosis maksimum harian: 4 g
Analgesik	Anak: 1,5 g/m <sup>2</sup> LPT dalam 4-6 dosis terbagi 2-4 th: 160 mg tiap 4 jam 4-6 th: 240 mg tiap 4 jam 6-9 th: 320-325 mg tiap 4 jam 9-11 th: 320-400 mg tiap 4 jam 11-12 th: 320-480 mg tiap 4 jam
Antirematik (antiinflamasi)	Dewasa dan remaja: 3,6-5,4 g/hari dalam dosis terbagi Anak: 80-100 mg/kg/hari dalam dosis terbagi
Profilaksi jantung dan antiagregasi platelet (dewasa)	81-325 mg/hari (kasus tanpa komplikasi)
Pencegahan thrombosis (dewasa)	325-1000 mg/hari (setelah episode iskemik) 325 mg pre operasi, dilanjutkan 325 mg tiga kali/hari

Sebagai analgetik-antipiretik, kadar asam salisilat dalam darah diharapkan kurang dari 6 mg/dL (Roy, 2007). Hal ini dapat dicapai dengan dosis pemberian aspirin 325-650 mg setiap 4 jam (Beckman Coulter, 2003). Untuk penggunaan sebagai antiinflamasi baik rheumatoid arthritis maupun demam rematik, aspirin diberikan dalam dosis tinggi (anak 80-100 mg/kgBB/hari, dewasa 3-6 g/hari) (Buck, 2007; Roy, 2007). Dosis aspirin sebesar ini akan memberikan kadar asam salisilat dalam darah sebesar 10-35 mg/dL (Kemkes Malaysia, 2001).

Sebagai antiplatelet, dosis aspirin yang digunakan lebih rendah daripada dosis untuk analgetik atau antiinflamasi, yaitu 81-325 mg per hari (Kemkes Malaysia, 2001) atau 1-10 mg/kgBB/hari untuk anak (Buck, 2007). Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa pemberian aspirin 100 mg sekali sehari selama 2 tahun pada pasien tromboemboli venosa pasca terapi antikoagulan, mampu mencegah rekurensi tanpa menimbulkan perdarahan mayor (Becattini *et al.*, 2012).

## Efek Samping

### a. Efek neurologis dalam berbagai sistem

Efek samping aspirin yang sering adalah nausea, vomitus, dan tinnitus (karena

salisilismus). Apabila hal ini sudah muncul, maka harus segera dilakukan pengukuran kadar asam salisilat dalam plasma, dan kadar ini harus terus dikontrol. Gejala gastrointestinal karena intoksikasi aspirin akut meliputi muntah, nyeri abdominal dan hematemesis. Nausea dan vomitus karena salisilat ini disebabkan karena stimulasi di area *chemoreceptor trigger zone* di medulla. Nausea dan vomitus ini biasanya muncul pada konsentrasi salisilat 27 mg/dL (Roberts & Morrow, 2001). Adanya intoksikasi sistemik akut ditandai dengan hiperpnea, takipnea, tinnitus, ketulian, hiperpireksia, *diaphoresis*, letargi, konfusi, koma, dan kejang (Chyka *et al.*, 2007).

Pemberian aspirin dalam dosis tinggi dapat menyebabkan stimulasi sistem saraf pusat yang diikuti dengan depresi; selain itu dapat juga timbul konfusi, *dizziness*, tinnitus, gangguan pendengaran nada tinggi, delirium, psikosis, stupor bahkan koma. Tinnitus dan gangguan pendengaran pada intoksikasi salisilat ini terjadi karena peningkatan tekanan dalam labirin dan pengaruh sel-sel rambut di cochlea, diduga akibat vasokonstriksi dalam mikrosirkulasi di telinga dalam (Roberts & Morrow, 2001). Selain tinnitus, efek ototoksik aspirin lainnya adalah kehilangan fungsi pendengaran dan kadang-kadang disertai dengan disfungsi vestibular. Sebagian besar kasus kehilangan fungsi pendengaran bersifat bilateral, simetris dan reversibel, namun juga dapat menetap (sebagian kecil). Pemulihan parsial terjadi dalam 24-48 jam setelah konsumsi aspirin dan pendengaran kembali normal dalam waktu 7-10 hari (American Speech-Language-Hearing Association, 1994).

#### **b. Gangguan keseimbangan asam basa**

Sebagian besar pasien yang mengalami intoksikasi asam salisilat berat menunjukkan alkalosis respiratorik atau gabungan alkalosis respiratorik dan asidosis metabolik. Alkalosis respiratorik terutama terjadi pada anak. Kelainan keseimbangan asam basa yang mula-mula terjadi pada intoksikasi salisilat adalah alkalosis respiratorik, karena stimulasi langsung salisilat terhadap pusat pernafasan di otak (Beckman Coulter, 2003). Alkalosis respiratorik ini dapat timbul sedemikian hebatnya disertai dengan tetani, yang sering ditandai dengan adanya gangguan dalam gambaran elektrokardiogramnya (Wilmana & Gan, 2007).

Akibat alkalosis, maka timbul kompensasi oleh tubuh, berupa peningkatan ekskresi bikarbonat oleh ginjal yang disertai dengan peningkatan ekskresi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$ ; akibatnya bikarbonat plasma turun sehingga pH darah kembali normal (Roberts & Morrow). Jika keadaan ini terus berlanjut, maka akan terjadi asidosis metabolik (Beckman Coulter, 2003).

Asidosis metabolik ini akan sangat dipengaruhi oleh lamanya kejadian intoksikasi aspirin, hiperventilasi, kegagalan pernafasan dan pengaruh kompensasi oleh ginjal (Wilmana & Gan, 2007).

Terjadinya asidosis metabolik pada intoksikasi salisilat dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Selain karena hiperventilasi, salisilat juga mengganggu produksi energi melalui siklus Krebs dan proses fosforilasi oksidatif, juga menyebabkan insufisiensi ginjal sehingga terjadi akumulasi fosfat dan asam sulfat. Ditambah dengan peningkatan metabolisme asam lemak bebas, keseluruhan mekanisme ini menyebabkan timbulnya asidosis metabolik pada pasien dengan intoksikasi salisilat (Judge, 2005).

Gangguan dalam siklus Krebs dan fosforilasi oksidatif meningkatkan proses glikolisis untuk menghasilkan energi, sehingga meningkatkan konsumsi glukosa. Jika hal ini terus berlanjut, maka cadangan glikogen hepar akan habis dan glukoneogenesis tidak akan mampu memenuhi kebutuhan glukosa, akibatnya akan terjadi hipoglikemia. Penurunan glukosa di dalam cairan serebrospinal (dan seluruh bagian otak lain) terjadi lebih cepat daripada penurunan di dalam plasma, sehingga efek neurologi dan gangguan kesadaran timbul dengan segera (Roy, 2007). Dugaan bahwa gangguan metabolisme berperan besar dalam menimbulkan asidosis metabolik, dibuktikan dengan ditemukannya hipoglikemia dan ketosis pada sebagian besar pasien dengan intoksikasi aspirin (Wilmana & Gan, 2007).

Gangguan asam-basa akibat overdosis asam salisilat tergantung pada umur dan beratnya intoksikasi (Beckman Coulter, 2003). Kadar toksik ini biasanya terjadi pada kadar asam salisilat dalam plasma mencapai 50 mg/dL. Kadar salisilat dalam plasma juga harus diukur pada pasien dengan keracunan yang tidak teridentifikasi atau pasien keracunan dengan gambaran klinis mirip keracunan salisilat (misalnya koma, asidosis metabolik, alkalosis respiratorik, tinnitus dan lain-lain) (Watson, 2002).

### **c. Gangguan eritrosit**

Secara *in vitro*, telah terbukti bahwa salisilat mampu menyebabkan oksidasi glutation tereduksi secara besar-besaran dan mampu membentuk methemoglobin. Hal ini terutama diperankan oleh derivat salisilat yaitu asam gentisat, sedangkan asam salisilat dan asam salisilat tidak menunjukkan efek tersebut. Fenomena ini tampak lebih nyata pada pasien dengan defisiensi enzim *Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PD) daripada pasien yang tanpa defisiensi enzim G6PD. Hal ini dapat menjelaskan mengapa pasien

dengan defisiensi enzim G6PD menjadi rentan mengalami hemolisis pada pemberian aspirin (Ziu & Giasuddin, 1993b).

### **Kontraindikasi Penggunaan**

Aspirin tidak direkomendasikan untuk anak di bawah 12 tahun karena risiko terjadinya sindroma Reye (ditandai dengan ensefalopati non inflamatorik akut dan hepatopati berat). Pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya peningkatan kadar transaminase serum, bilirubin dan ammonia secara signifikan. Secara histopatologi, dapat ditemukan gambaran steatosis mikrovesikuler dan edema mitokondria dengan cristae yang rusak. Sindrom ini lebih sering terjadi setelah infeksi virus, terutama varicella dan influenza (Orlowski *et al.*, 2002; Glasgow, 2006). Dengan demikian, aspirin dan seluruh derivatnya tidak boleh diberikan sebagai terapi gejala mirip flu pada anak-anak.

Aspirin juga dikontraindikasikan pada ulkus lambung, hemofilia, dan penderita gout (karena aspirin dosis kecil dapat meningkatkan konsentrasi asam urat). Kontraindikasi lain adalah asma, penyakit alergi dan pasien dengan kelainan ginjal dan atau hepar (Kemkes Malaysia, 2001).

## **PEMBAHASAN**

### ***Therapeutic Drug Monitoring Untuk Aspirin***

*Therapeutic Drug Monitoring* aspirin direkomendasikan pada beberapa hal berikut ini (White & Wong, 1998):

1. kecurigaan toksisitas salisilat karena overdosis
2. penggunaan jangka panjang
3. kecurigaan ketidakpatuhan mengkonsumsi obat
4. adanya perubahan fungsi ginjal, status mental, status asam basa atau status pulmoner pada pasien dengan penggunaan salisilat jangka panjang
5. setelah pemberian obat tambahan yang diduga dapat mempengaruhi parameter farmakokinetika salisilat

**Parameter yang dapat digunakan dalam memonitor penggunaan aspirin, yaitu :**

#### **1. Parameter terapeutik**

Tujuan terapi pada artritis rematoid adalah meredakan nyeri, menghilangkan

inflamasi, mempertahankan kapasitas fungsional, mencegah kerusakan struktur dan mengembalikan kemampuan pasien pada kehidupan normalnya. Respon positif pemberian aspirin ditandai dengan hilangnya keluhan nyeri baik subyektif maupun obyektif berkurang (demam, gerakan sendi, bengkak) dan pasien merasa nyaman. Dalam terapi untuk artritis rematoid, maka parameter klinis berikut ini dapat dipakai: jumlah pembengkakan sendi, skala analog visual (misalnya untuk nyeri atau skor global pasien), reaktan fase akut (misalnya *C-reactive protein*) dan durasi *morning stiffness* (kekakuan pagi hari) (Kemkes Malaysia, 2001).

Respon terapeutik aspirin sebagai antireumatik dicapai pada kadar asam salisilat dalam darah/plasma adalah antara 10-30 mg/dL (Agrawal, 2011). Namun dalam rentang terapi ini pula dapat muncul efek samping aspirin, misalnya tinnitus, yang dapat muncul pada kadar asam salisilat dalam plasma 20-45 mg/dL (Roberts & Morrow, 2001).

## 2. Parameter toksik

Gejala dan tanda intoksikasi salisilat terkait dengan adanya iritasi traktus gastrointestinal, stimulasi langsung terhadap pusat pernafasan di sistem saraf pusat, stimulasi kecepatan metabolisme, gangguan metabolisme karbohidrat dan lipid, serta gangguan terhadap proses hemostasis (Chyka *et al.*, 2007). Komplikasi yang dapat timbul adalah dehidrasi, gangguan keseimbangan asam basa, udem otak, glukopenia cairan serebrospinal dan udem paru. Kelainan metabolik yang sering menyertai adalah hipoglikemia dan ketosis. Ketosis ini terjadi karena salisilat menyebabkan peningkatan metabolisme asam lemak bebas (Judge, 2005).

Karena aspirin bekerja dengan menghambat enzim COX-1 yang merupakan jalur bagi pembentukan tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), maka monitoring konsentrasi aspirin dapat dilakukan dengan mengukur kadar TXA<sub>2</sub> dan metabolitnya baik dalam serum maupun urin. Secara *in vivo*, TXA<sub>2</sub> secara cepat akan diubah menjadi metabolit TXB<sub>2</sub> yang lebih stabil dan larut air, selanjutnya diubah menjadi 11-dehidro-TXB<sub>2</sub>, yang merupakan produk utama dalam urin. Pengukuran TXB<sub>2</sub> dengan berbagai metode *immunoassay* dapat membantu menilai kapasitas platelet dalam membentuk TXA<sub>2</sub> (Harrison *et al.*, 2007).

Monitoring kadar asam salisilat dalam plasma seperti dijelaskan di atas sangat penting dalam memperkirakan beratnya toksisitas. Penatalaksanaan untuk toksisitas asam salisilat ini ditujukan terutama untuk mengurangi absorpsi asam salisilat lebih lanjut,

meningkatkan eliminasi dan mengoreksi gangguan keseimbangan asam-basa dan elektrolit (Beckman Coulter, 2003). Prinsip monitoring salisilat (Tabel 2).

Tabel 2. Monitoring pada penggunaan aspirin sebagai antirematik

Metode	HPLC, kromatografi gas, spektrofotometer, immunoassay	
Spesimen	5 mL darah dalam tabung	
Interval terapeutik (antireumatik)	10-35 mg/dL (1,0-2,5 mmol/L) = 150-350 µg/mL Toksitas dikaitkan dengan tingginya kadar asam salisilat dalam plasma	
Aplikasi	Deteksi keracunan/toksitas aspirin	
Hubungan antara kadar asam salisilat plasma dengan efek	efek analgetik-antipiretik	kurang dari 6 mg/dL
	efek antirematik	10-30 mg/dL
	tinnitus	20-45 mg/dL
	nausea, vomitus	27 mg/dL
	hiperventilasi	35 mg/dL
	asidosis	46 mg/dL
	hiperpnea	50 mg/dL
Pengambilan sampel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untuk pengukuran rutin TDM sebagai antirematik dengan dosis lazim: Kadar steady-state (SS) dicapai dalam 3-4 hari. Namun data menunjukkan bahwa dengan dosis maintenens salisilat, perlu waktu 7 hari untuk mencapai kadar SS yang baru. Waktu pencapaian yang lebih lama daripada waktu SS lazim ini disebabkan oleh kapasitas metabolisme salisilat yang terbatas.</li> <li>• Untuk pengukuran dugaan intoksikasi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intoksikasi simtomatik/dengan gejala --- setelah 2 jam atau lebih</li> <li>○ Intoksikasi asimtomatik --- setelah 4 jam atau lebih</li> </ul> </li> </ul>	
Interpretasi toksitas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rentang toksik apabila &gt; 50 mg/dL (&gt;3,6 mmol/L) --- ada yang menyatakan bahwa kadar 35 mg/dL (2,5 mmol/L) sudah merupakan intoksikasi salisilat</li> <li>• Kadar dalam plasma &gt; 12 mmol/dL dianggap sebagai overdosis masif</li> </ul>	
Terapi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apabila &gt; 5,4 mmol/dL (atau &gt; 3,6 mmol/dL disertai asidosis metabolik) ---- diterapi dengan diuresis alkali paksa</li> <li>• Apabila &gt; 6,5 mmol/dL (atau &gt; 5,4 mmol/dL disertai dengan gagal ginjal) --- diterapi dengan hemodialisis. Setelah dialisis, kembali dilakukan pengukuran kadar salisilat dalam plasma.</li> <li>• Memantau asidosis --- dengan analisis gas darah (AGD)</li> </ul>	

### Implikasi Klinis TDM Aspirin

Pengukuran konsentrasi salisilat dalam plasma selain membantu menegakkan diagnosis juga mengarahkan kepada penatalaksanaan yang sesuai, karena konsentrasi ini

dapat memprediksi beratnya kondisi dan sebagai indikasi perlunya perawatan intensif atau hemodialisis. Konsentrasi salisilat dan implikasi klinisnya dapat dilihat dalam Tabel 3 (Dawson & Whyte, 1999). Dengan mengetahui konsentrasi ini, maka dapat dipilih tindakan penatalaksanaan yang sesuai, baik untuk kondisi keracunan akut maupun kronis.

Tabel 3. Konsentrasi salisilat dalam plasma dan implikasi klinis (Dawson & Whyte, 1999)

Konsentrasi salisilat	Implikasi klinis
G > 4 mmol/l	monitoring di ICU
> 9,4 mmol/l (ingesti akut)	hemodialisis
> 4,45 mmol/l (ingesti kronis)	hemodialisis

*Therapeutic Drug Monitoring* rutin pada penggunaan aspirin jangka panjang perlu dilakukan terutama sebagai antirematik, namun berapa kali frekuensi monitoring perlu dilakukan selama terapi, sampai saat ini belum ada kepastian. Berdasarkan kecenderungan penggunaan aspirin sebagai antireumatik saat ini yang hanya sebesar 2,665 g/hari dimana dosis ini menunjukkan profil keamanan obat yang baik dan dari segi biaya cukup efektif, maka pada dosis tersebut tidak perlu monitoring secara rutin. Namun apabila dibutuhkan dosis yang lebih tinggi, harus dipertimbangkan bahwa kondisi *steady state* diharapkan dapat berlangsung minimal satu minggu sejak peningkatan dosis (White & Wong, 1998).

Pengukuran konsentrasi salisilat juga dapat mengukur efektivitas dekontaminasi dan peningkatan eliminasi. Salisilat dapat membentuk suatu massa dalam sistem gastrointestinal sehingga memperpanjang fase absorpsi. Dengan demikian diperlukan pengukuran ulang dalam selang waktu 2 jam sampai dapat dipastikan bahwa konsentrasi obat memang sudah menurun (Dawson & Whyte, 1999).

Pengukuran (*assay*) obat dalam TDM ini membutuhkan biaya besar dan belum tentu ada di setiap pusat layanan kesehatan (Ghiculescu, 2008), sehingga pada kasus-kasus keracunan akut, pengukuran konsentrasi salisilat dalam plasma tidak dijadikan protokol penatalaksanaan rutin (Wood *et al.*, 2005). Pengukuran ini baru dilakukan jika ada riwayat positif mengkonsumsi salisilat dan penurunan tingkat kesadaran disertai dengan gambaran klinis yang mendukung intoksikasi salisilat, misalnya koma, asidosis metabolik, alkalosis respiratorik dan tinnitus (Wood *et al.*, 2005), serta adanya gangguan keseimbangan asam basa setelah mengkonsumsi aspirin atau salisilat lainnya (Dawson and Whyte, 1999). Monitoring kadar obat secara rutin tidak diperlukan pada pasien yang

secara klinis sudah stabil (Ghiculescu, 2008).

Saat ini telah ada derivat difluorofenil dari asam salisilat, yaitu diflunisal, yang mempunyai aktivitas antiinflamasi dan analgesik yang setara dengan aspirin. Obat ini mempunyai struktur yang mirip dengan salisilat, namun di dalam tubuh tidak dihidrolisis menjadi asam salisilat (Roy, 2007). Efek penghambatan diflunisal terhadap pembentukan prostaglandin lebih kuat daripada aspirin. Waktu paruh diflunisal lebih lama daripada aspirin yaitu 8-12 jam (Wilmana & Gan, 2007), sehingga memungkinkan pemberian sehari dua kali. Kejadian efek samping gastrointestinal maupun efek samping lain lebih ringan daripada aspirin. Selain itu, diflunisal tidak mampu menembus sawar darah otak sehingga tidak mampu berefek sebagai antipiretik (Roy, 2007). Diflunisal dilaporkan tidak menimbulkan efek samping tinnitus sebagaimana aspirin (Wilmana & Gan, 2007).

## KESIMPULAN

Aspirin merupakan salah satu obat yang memerlukan *therapeutic drug monitoring* karena indeks terapinya sempit, variasi kinetika besar dan adanya keterkaitan erat antara konsentrasi salsilat dalam plasma dengan efek klinis yang ditimbulkan. Meskipun demikian, *therapeutic drug monitoring* ini tidak menjadi prosedur rutin dalam terapi aspirin sebagai antireumatik. Pengukuran konsentrasi aspirin mutlak dilakukan jika dosis pemberian melebihi 100 mg/kg BB per hari atau adanya gangguan keseimbangan elektrolit atau asam basa setelah konsumsi aspirin. Beberapa penyebabnya adalah karena biaya pemeriksaan *therapeutic drug monitoring* yang mahal, fasilitas yang hanya ada di pusat pelayanan kesehatan besar, selain itu dosis lazim sebagai antireumatik saat ini masih berada di bawah dosis yang menyebabkan intoksikasi. Meskipun aspirin sangat bermanfaat sebagai antireumatik, namun saat ini perannya sudah digantikan dengan obat-obat lain, misalnya diflunisal (yang tidak mempunyai efek samping seperti aspirin) atau obat-obat *disease modifying drug* yang mampu menghambat progresivitas penyakit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelrahim H.E.A., 2008, Therapeutic Drug Monitoring Service in Malaysia: Current Practice and Cost Evaluation, *Thesis*, University Sains Malaysia.
- Agrawal Y., 2011, Critical values for therapeutic drug levels, [www.clr-online.com](http://www.clr-online.com), Diakses: 19 Oktober 2012.

- American Speech-Language-Hearing Association [ASHA]. *Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy*. 1994. [www.asha.org/policy](http://www.asha.org/policy). DOI:10.1044/policy.GL199400003.
- Anonim, 2005, Salicylate/Aspirin/Salicylamide/MethylSalicylate, [www.show.scot.nhs.uk/monkland/ClinicalServices/LabServices/Biochem/test/Salicylate.htm](http://www.show.scot.nhs.uk/monkland/ClinicalServices/LabServices/Biochem/test/Salicylate.htm), diakses pada 20 Oktober 2012.
- Becattini C., Agnelli G., Schenone A., Eichinger S., Bucherini E., Silingardi M., et al., 2012, Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *NEJM* 366: 1959-1967.
- Beckman Coulter, 2003, Salicylate (SALY), *Bulletin 9282 tdm 9*, Beckman Coulter, Inc. [www.beckmancoulter.com](http://www.beckmancoulter.com), diakses pada 3 Oktober 2012.
- Buck M.L., 2007, Use of Aspirin in Children with Cardiac Disease. *Pediatric Pharmacotherapy Newsletter* 2007; 13. [www.healthsystem.virginia.edu/pediatrics/pharma-news/home.cfm](http://www.healthsystem.virginia.edu/pediatrics/pharma-news/home.cfm).
- Chyka P.A., Erdman A.R., Christianson G., Wax P.M., Booze L.L., Manoguerra A.S., et al., 2007, Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 45:95-131. DOI: 10.1080/15563650600907140.
- Colebatch A.N., Marks J.L., Edwards J.C., 2011, Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis) (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD008872. DOI: 10.1002/14651858.CD008872.pub2.
- Dawson A.H., White A.M., 1999, Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol* 48: 278-283.
- Flores, J.O., 2004, *Drug Therapy Monitoring*, [www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/ency/drug\\_therapy\\_monitoring\\_pr.jsp](http://www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/ency/drug_therapy_monitoring_pr.jsp), diakses pada 20 Oktober 2012.
- Ghiculescu R.A., 2008, Therapeutic drug monitoring: Which drugs, why, when, and how to do it. *Austr Presc* 31: 42-44.
- Gilman A.G., Hardman, J.G., Limbird, L.E., (ed)., 2001, The Salicylates in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, hal: 696-703.
- Glasgow J.F.T., 2006, Reye's Syndrome: the case for a causal link with aspirin, *Drug Safety* 29:1111-21.
- Harrison P., Frelinger A.L., Furman M.I., Michelson A.D., 2007, Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory, *Thromb Res* 120: 323-336.
- Health Protection Agency, 2012, Poisoning with an unknown substances, [http://www.clinbiochem.info/toxidromes\\_npis\\_2012.pdf](http://www.clinbiochem.info/toxidromes_npis_2012.pdf), diakses pada 20 Oktober 2012.
- Hiemke C., Baumann P., Bergemann N., Conca A., Dietmaier O., Egberts K., et al., 2011, AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011, *Pharmacopsychiatry* 44: 195-235.

- Ijaz, A., Bhatti, H.N., Rasheed, S., Sadaf, B., dan Nawaz, R., 2003. Pharmacokinetic Study of Aspirin in Healthy Female Volunteers. *Pakistan J of Biol Sci* 6:1404-1407.
- Judge B.S., 2005, Metabolic acidosis: differentiating the causes in the poisoned patients, *Med Clin N Am* 89:1107-1124.
- Kementerian Kesehatan Malaysia, 2001. Aspirin. *Monograf Ubat* 174, September 2001.
- Majeed B., Bhatti H.N., Fatima K., 2003, Renal handling of Aceylsalicylic acid in female volunteers, *Pakistan J Biol Sci* 6(13): 1191-1194.
- O'Kane P., Xie L., Liu Z., Queen L., Jackson G., Ji Y., et al., 2009, Aspirin acetylates nitric oxide synthase type 3 in platelets thereby increasing its activity. *Cardiovasc Res* 83:123-30.
- Orlowski J.P., Hannah U.A., Falls M.R., 2002, Is aspirin a cause of Reye's Syndrome? A case against. *Drug Safety* 25:225-31.
- Rashid S., Bhatti H.N., Ijaz A., Sadaf B., Ahmed S., 2003, Renal Clearance of Acetylsalicylic Acid in Human Male Volunteers. *Pakistan J Biol Sci* 6: 1399-1403.
- Roy V., 2007, Pharmacology Autacoids: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Antipyretics, Analgesics: Drugs used in Gout, [www.nsdl.niscair.res.in/bitstream/123456789/744/1/revised+autacoids+nonsteroidal+antiinflammatory+drugs.pdf](http://www.nsdl.niscair.res.in/bitstream/123456789/744/1/revised+autacoids+nonsteroidal+antiinflammatory+drugs.pdf), diakses pada 19 Oktober 2012.
- Touw D.J, Neef C., Thomson A.H., Vinks A.A., 2007, Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update, *EJHP Sci* 13: 83-91.
- Vane J.R., Botting R.M., 2003, The mechanism of action of aspirin, *Thromb Res* 110: 255-58.
- Watson I., 2002, Laboratory analyses for poisoned patients: joint position paper, *Ann Clin Biochem* 39: 328-339.
- White S., Wong S.H.Y., 1998, Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring, *Clin Chem* 44(5): 1110-1123.
- Wilmana P.F., Gunawan S.G., 2007, Analgesik-antipiretik, Analgesik Anti-inflamasi non steroid, dan Obat Gangguan Sendi Lainnya, dalam Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth (editor), *Farmakologi dan Terapi*, edisi 5, Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI, Jakarta, pp: 234-237.
- Wood D.M., Dargan P.I., Jones A.L., 2005, Measuring plasma salicylate concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: is it necessary? *Emerg Med J* 22: 401-403. DOI: 10.1136/emj.2003.010298.
- Ziu M.M., Giasuddin A.S.M., 1993a, In vitro chemotoxicity of aspirin metabolites on eritrosit manusia dengan G6PD normal dan defisiensi G6PD, *J Islamic Acad Sci* 6: 202-208.
- Ziu M.M., Giasuddin A.S.M., 1993b, Plasma level of aspirin metabolites in Libyan patients with rheumatoid arthritis and rheumatic fever, *J Islamic Acad Sci* 6: 36-41.