

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Prevalensi skizofrenia di Amerika Serikat 1 sampai 1,5% (Kaplan, *et al.*, 1997) dan kemunculan angka kejadian nampak konstan lintas Negara dan budaya yang berbeda (Herfindal *and* Gourley, 2000). Skizofrenia dapat menyerang pada pria dan wanita dengan prosentase yang sama. Walaupun kadang-kadang berawal dari kanak-kanak, biasanya nampak pada masa remaja atau awal kedewasaan, pada pria lebih awal terlihat dibanding wanita. Pasien dengan skizofrenia memiliki sejumlah gejala akut, tetapi kadang gejalanya lemah. Komorbiditas merupakan masalah terbesar pasien skizofrenia, terjadi pada 50% pasien (Davison, *et al.*, 2004).

Penggunaan obat secara rasional mengharuskan penderita menerima pengobatan yang tepat sesuai dengan kebutuhan klinik, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan secara individu, untuk suatu periode waktu yang tepat dan dengan biaya pengobatan yang terendah (Quick, *et al.*, 1997 *cit* Lisni, dkk., 2008). Salah satu kriteria penggunaan obat rasional adalah obat yang tepat. Penggunaan obat tidak rasional dapat menyebabkan masalah yang serius karena menimbulkan dampak negatif terhadap mutu pelayanan kesehatan berupa dampak klinik, dampak ekonomi, dampak sosial.

Industri farmasi kadang membuat kombinasi obat yang sebetulnya tidak perlu, sementara dokter kadang membuat kombinasi obat yang tidak rasional.

Akibatnya timbul kemungkinan penyakit *iatrogenik* serta interaksinya berupa efek yang merugikan. Kurangnya pemikiran tentang pengobatan yang tepat menimbulkan kekurangan dalam terapi dan juga dapat menimbulkan reaksi obat yang tidak diinginkan dan bahkan dapat sukar dikenal (Wibowo dan Gofir, 2001).

Skizofrenia merupakan penyakit yang membutuhkan penanganan yang tepat dengan obat karena gangguan *psikotik* bertahan lama (Mansjoer dkk, 1998). Sebagian besar pasien akan membutuhkan terapi rumatan selama bertahun-tahun (Neal, 2005). Keadaan *psikotik* yang lama menimbulkan kemungkinan yang lebih besar bahwa penderita menuju pada kemunduran mental (Maramis, 1995).

Dalam proses pengobatan terdapat berbagai macam faktor yang dapat mempengaruhi respon tubuh, salah satunya adalah interaksi obat. Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia yang masuk dari lingkungan, atau dengan obat lain (Ganiswara, 2008). Kejadian interaksi obat yang mungkin terjadi diperkirakan berkisar antara 2,2% hingga 30% dalam penelitian pasien rawat inap di rumah sakit, dan berkisar antara 9,2% hingga 70,3% pada pasien di masyarakat. Dari kemungkinan tersebut, hingga 11% pasien yang benar-benar mengalami gejala yang diakibatkan interaksi obat. Interaksi obat dapat membahayakan, baik dengan meningkatkan toksisitas obat atau dengan mengurangi khasiatnya (Fradgley, 2003).

Beberapa pasien tidak memperoleh hasil yang memuaskan hanya dengan pengobatan antipsikosis sehingga diperlukan kombinasi dengan obat kelompok lain (Ganiswara, 2008). Pada pemberian obat secara bersamaan ada kemungkinan terdapat obat yang kerjanya berlawanan (Mutschler, 1991).

Salah satu jenis dampak dari interaksi obat adalah terjadinya sindrom serotonin pada pasien. Sindrom serotonin merupakan sindrom yang potensial membahayakan jiwa, yang biasanya terjadi ketika satu atau lebih obat serotonergik diberikan (Sorenson, 2002). Onset sindrom serotonin dapat dipengaruhi oleh penambahan atau peningkatan antipsikotik (Sternbach, 2003).

Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta merupakan satu-satunya rumah sakit jiwa milik pemerintah (*government hospital*) di Surakarta. Di Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta dirawat beberapa jenis penyakit jiwa. Sepanjang tahun 2010 lebih dari 1.500 pasien skizofrenia dirawat di Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini yaitu:

1. Apakah penggunaan obat pasien skizofrenia dewasa instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta tahun 2010 sudah tepat?
2. Apakah terjadi interaksi obat pada pengobatan pasien skizofrenia dewasa instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah tahun 2010 Surakarta?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ketepatan penggunaan obat dan insidensi interaksi obat pada pengobatan pasien skizofrenia dewasa di instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta tahun 2010.

D. Tinjauan Pustaka

1. Skizofrenia

a. Definisi

Skizofrenia merupakan suatu bentuk *psikosa* yang sering dijumpai sejak dahulu (Maramis, 1995). Pasien *psikotik* tidak dapat mengenali atau tidak memiliki kontak dengan realitas (Arif, 2006). Gangguan *psikotik* ini dikarakteristikkan oleh gangguan terutama pada pikiran, emosi, dan tingkah laku kelainan berpikir, idenya tidak logis; salah persepsi dan perhatian; pengaruh yang gagal dan tidak tepat; dan gangguan aneh pada aktivitas. Pasien dengan skizofrenia menarik diri dari lingkungan dan realitas, lebih sering kepada fantasi dari delusi dan halusinasi (Davison, *et al.*, 2004).

b. Farmakoepidemiologi

Prevalensi skizofrenia di Amerika Serikat 1 sampai 1,5% (Kaplan, *et al.*, 1997) dan kemunculan angka kejadian nampak konstan lintas Negara dan budaya yang berbeda (Herfindal *and* Gourley, 2000). Prevalensi skizofrenia pada pria dan wanita memiliki prosentase yang sama. Walaupun kadang-kadang berawal dari kanak-kanak, biasanya nampak pada masa remaja atau awal kedewasaan, pada pria lebih awal terlihat dibanding wanita (Davison, *et al.*, 2004). Pada anak-anak angka kejadian tinggi terjadi pada tingkat pendidikan dan profesionalisme keluarga yang rendah (McClellan, Werry *et al.*, 2001 *cit* Nelson *and* Israel, 2009).

c. Etiologi

1) Faktor genetik (keturunan)

Studi pada keluarga telah menunjukkan bahwa semakin dekat relasi seseorang dengan pasien skizofrenia, makin besar risikonya untuk mengalami penyakit tersebut (Arif, 2006). Kembar monozigotik memiliki angka kesesuaian yang tertinggi (Kaplan, *et al.*, 1997).

2) Ketidakseimbangan kimiawi otak

Beberapa ahli mengatakan bahwa skizofrenia berasal dari aktivitas neurotransmitter dopamin yang berlebihan di bagian-bagian tertentu otak atau dikarenakan sensitivitas yang abnormal terhadap dopamin (Arif, 2006). Beberapa *neurotransmitter* lain seperti serotonin dan norepinefrin tampaknya juga memainkan peranan (Arif, 2006).

3) Abnormalitas otak

Pasien skizofrenia mengalami pembesaran ventrikel yang berakibat hilangnya sel-sel otak. (Davison, *et al.*, 2004).

4) Tekanan psikologis

Meningkatnya tekanan hidup menyebabkan kemungkinan terjadi kekambuhan (Hirschi, *et al.*, 1996 *cit* Davison, *et al.*, 2004). Pasien skizofrenia sangat reaktif terhadap tekanan di kehidupan sehari-hari. Stress akan menurunkan suasana hati positif dan meningkatkan suasana hati negatif (Myin-Greemey, *et al.*, 2001 *cit* Davison, *et al.*, 2004).

d. Gejala dan diagnosis

Gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu:

1) Gejala positif meliputi:

a) Halusinasi

- b) Delusi
 - c) Kekacauan berbicara, berpikir, dan bahasa.
 - d) Kebiasaan yang aneh
- 2) Gejala negative
- a) *Alogia* (menurunnya kefasihan berpikir dan berbicara)
 - b) *Avolition* (hilangnya motivasi)
 - c) *Anhedonia* (menurunnya kemampuan untuk merasakan kesenangan)
 - d) Menurunnya kemampuan untuk fokus terhadap sesuatu

(Herfindal *and* Gourley, 2000)

Kriteria diagnosis skizofrenia menurut DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision*) adalah:

- 1) Dua atau lebih dari gejala berikut ini muncul dan signifikan paling tidak selama 1 bulan.
 - a) Delusi
 - b) Halusinasi
 - c) Kekacauan berbicara
 - d) Kebiasaan katatonik
 - e) Gejala negatif

Catatan: hanya satu kriteria pada poin 1) jika delusi nampak aneh atau jika halusinasi terdiri dari dua atau lebih suara yang bercakap-cakap satu dengan yang lain.

- 2) Disfungsi sosial: perbandingan yang signifikan pada satu atau lebih lingkungan, seperti lingkungan kerja, hubungan interpersonal, atau perhatian pada diri.
- 3) Durasi paling tidak selama 6 bulan, terdapat semua tanda pada poin 1) paling tidak selama 1 bulan.
- 4) Gangguan *mood*
- 5) Gangguan yang terjadi tidak disebabkan oleh gangguan obat
- 6) Jika ada riwayat gangguan yang berkembang maka gejala halusinasi dan delusi muncul paling tidak selama 1 bulan.

(Dipiro, *et al.*, 2003)

e. Tipe

Menurut PPDGJ III (Pedoman Penatalaksanaan Diagnosis Gangguan Jiwa) skizofrenia dibagi menjadi 9 jenis (Maslim, 2001)

1) Skizofrenia paranoid (F20.0)

Adanya waham yang mencolok atau halusinasi auditorik dalam konteks terdapatnya fungsi kognitif dan afek yang relatif masih dapat terjaga (Arif, 2006)

2) Skizofrenia hebefrenik (F20.1)

Kepribadian *premorbid* menunjukkan ciri khas yaitu pemalu dan senang menyendiri (Maslim, 2001).

3) Skizofrenia katatonik (F20.2)

Gangguan pada psikomotor misalnya ketidbergerakan motorik, aktivitas motor berlebihan, dan gerakan yang tidak terkendali (Arif, 2006).

4) Skizofrenia tak terinci (undifferentiated) (F20.3)

Gejala yang muncul sulit untuk digolongkan pada skizofrenia tertentu (Arif, 2006).

5) Depresi pasca- skizofrenia (F20.4)

Gejala depresi menonjol dan mengganggu (Maslim, 2001)

6) Skizofrenia residual (F20.5)

Pernah ada paling tidak satu kali episode skizofrenia, tetapi gambaran klinis saat ini tanpa simtom positif yang menonjol (Arif, 2006).

7) Skizofrenia simpleks (F20.6)

Gangguan ini kurang jelas gejalanya dibanding tipe yang lain (maslim, 2001).

8) Skizofrenia lainnya (F20.8)

9) Skizofrenia yang tidak tergolongkan (F20.9)

f. Penatalaksanaan Terapi

1) Terapi non farmakologi

Menurut Maramis (1995) ada beberapa terapi non farmakologi yang dapat dilakukan , yaitu:

a) Terapi elektro-konvulsi (TEK)

b) Terapi koma insulin

c) Psikoterapi dan rehabilitasi

d) Lobotomi prefrontal

2) Terapi farmakologi

a) Algoritme terapi

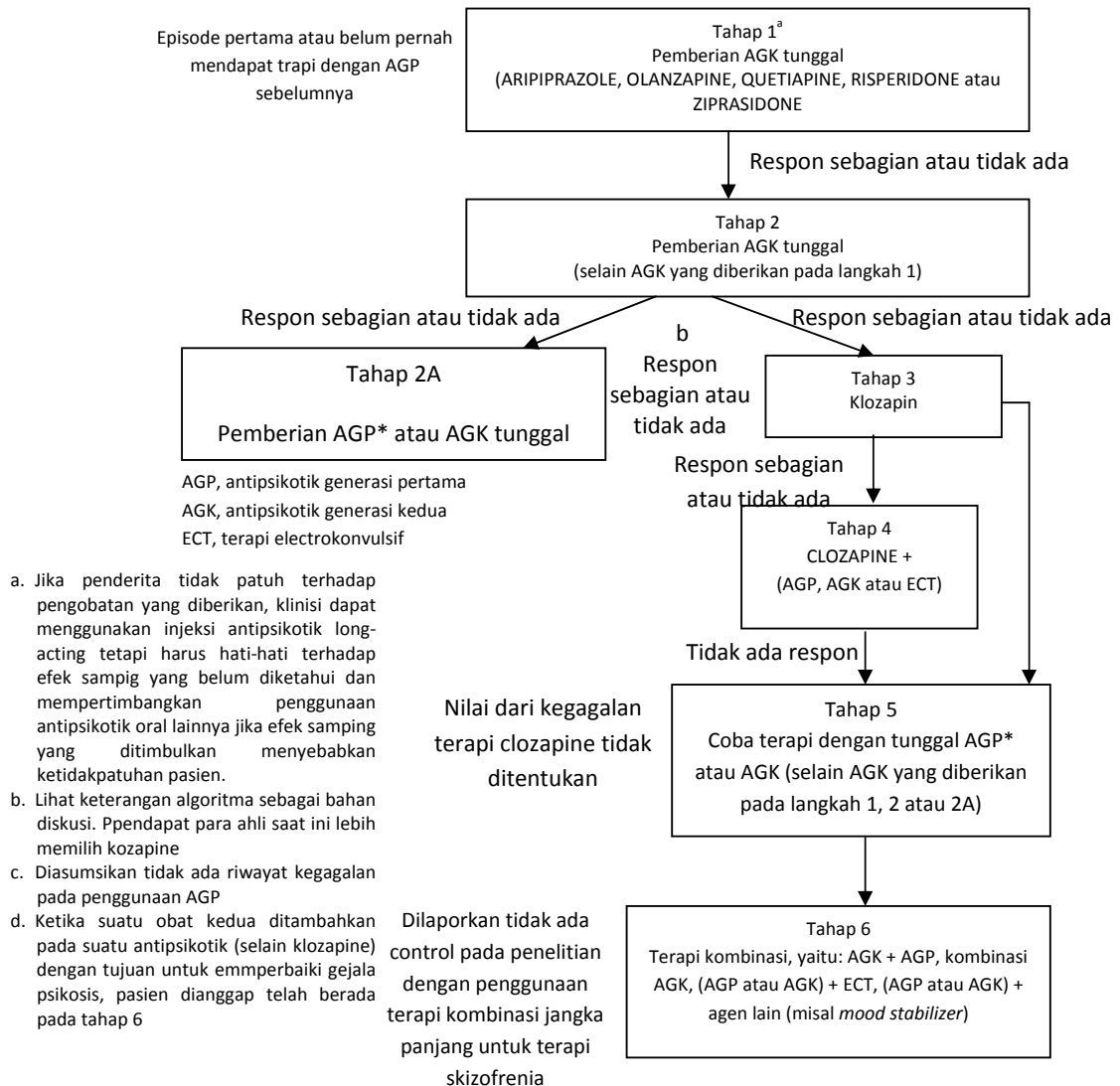
Ada beberapa jenis algoritme terapi yang dapat diacu pada penatalaksanaan terapi skizofrenia.

- (1) Terapi skizofrenia berdasarkan algoritme antipsikotik TIMA (*Texas Implementation of Medication Algorithms*) 2003 (Anonim, 2008).

ALGORITMA ANTIPSIKOTIK TIMA (2005)

Pemilihan antipsikotik (AP) sebaiknya mempertimbangkan tanda-tanda klinis dari penderita, profil dan efek samping dari obat-obat yang akan digunakan.

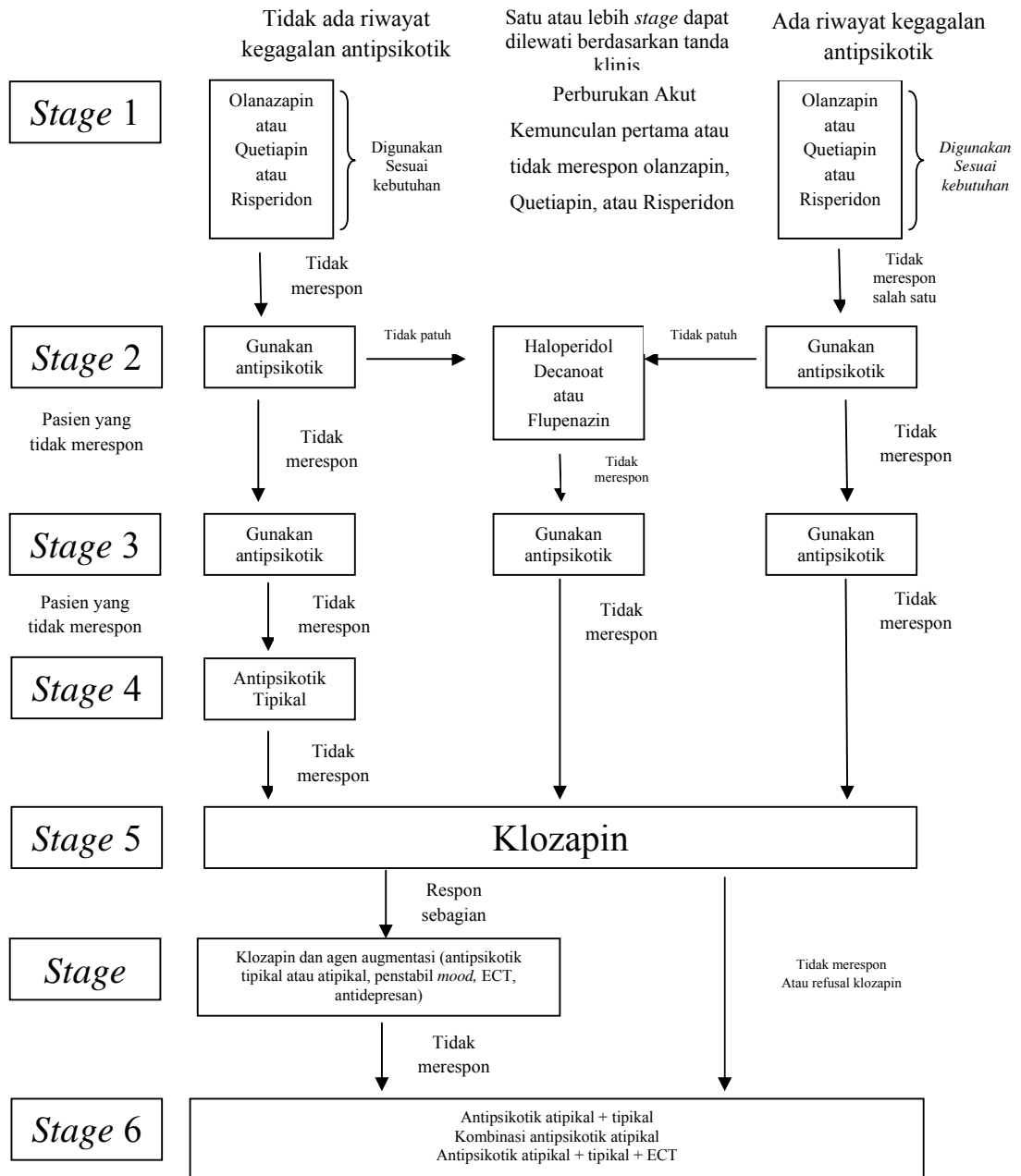
Tiap-tiap tahap dapat dilewati tergantung pada gambaran klinis atau riwayat kegagalan pemberian antipsikotik



Gambar 1. Algoritme Antipsikotik TIMA (2005)

Panduan ini disebarluaskan oleh Sentara Behavioral Health Service (SBHS) sebagai rekomendasi untuk manajemen klinis pada kondisi tertentu. Data klinis pada hal-hal khusus mungkin berbeda dengan panduan ini. Panduan SBHS secara institusional rekomendasi yang disahkan dan tidak dimaksudkan sebagai pengganti untuk keputusan klinis.

(2) Terapi skizofrenia berdasarkan algoritme dari *American Society of Health System Pharmacists* (Chuang and Crismon, 2003).



Gambar 2. Algoritme Antipsikotik Menurut American Society Of Health-System Pharmacists

Perbedaan antara algoritme dari TIMA dan algoritme dari *American Society of Health System Pharmacists* adalah adanya perincian terapi untuk pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya (kegagalan dengan pengobatan antipsikotik tertentu).

b) Penggolongan obat

Obat pada terapi skizofrenia dapat digolongkan menjadi dua kelompok yaitu antipsikotik golongan pertama (AGP) dan antipsikotik golongan kedua (AGK).

Tabel 1. Penggolongan Antipsikotik

Kelompok Obat	Obat
Atipikal	Amisulpride, Aripiprazole, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Ziprasidone, Zotepine
Fenotiazin	Butaperazine, Chlorpromazine, Fluphenazine, Levomepromazine, Mesoridazine, Pericyazine, Perphenazine, Prochlorperazine, Promazine, Thioridazine, Trifluoperazine
Butirofenon	Benperidol, Bromperidol, Droperidol, Haloperidol
Tioksanten	Chlorprothixene, Flupentixol, Tiotixene, Zuclopenthixol
Golongan lainnya	Loxapine, Molindone, Pimozide, Sulpiride

(Stockley, 1999)

Obat-obat antipsikotik mempunyai banyak kesamaan efek farmakologis dan penggunaan terapeutik (Goodman *and* Gilman, 2008). Antipsikotik menghambat (agak) kuat reseptor dopamin (D_2) di sistem limbis otak dan di samping itu juga menghambat reseptor D_1/D_4 , α_1 (dan α_2) adrenergik, serotonin, muskarin, dan histamin. Antipsikotik atipikal memiliki afinitas lebih besar untuk reseptor D_1 dan D_2 sehingga lebih efektif daripada antipsikotik tipikal untuk melawan gejala negatif (Tjay dan Rahardja, 2007).

c) Jenis terapi

Terapi pada skizofrenia dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu:

(1) Terapi awal

Selama fase awal, pasien dirawat di rumah sakit atau rawat jalan terkontrol (Koda-Kimble, *et al.*, 2001). Setelah satu minggu diberi dosis stabil, dapat dipertimbangkan untuk dilakukan peningkatan dosis. Jika tidak ada perbaikan terapi pada rentang terapeutik selama 3-4 minggu, maka harus dipertimbangkan pemberian alternatif antipsikotik lainnya. Pemberian antipsikotik secara intramuskular (misal: ziprasidone 10-20 mg, olanzapine 2,5-10 mg, atau haloperidol 2-5 mg) dapat digunakan untuk menurunkan agitasi pada penderita. Namun pendekatan ini tidak memperbaiki respon terapi, waktu penyembuhan atau lamanya tinggal di rumah sakit. Lorazepam intramuskular 2 mg, jika diperlukan dikombinasi dengan antipsikotik pen jagaan dapat lebih efektif dalam mengendalikan agitasi daripada dilakukan peningkatan dosis antipsikotik (Anonim, 2008).

(2) Terapi stabilisasi

Pemilihan antipsikotik pada pasien berdasarkan beberapa faktor. Jika respon pasien rendah dengan suatu antipsikotik maka agen antipsikotik dari golongan lain harus diresepkan (Koda-Kimble, *et al.*, 2001). Kebanyakan penderita memerlukan dosis harian 300 hingga 1000 mg ekuivalen klorpromazin (AGP) atau AGK yang biasanya digunakan pada dosis yang tertera. Titrasi dosis dapat dilanjutkan setiap satu atau dua minggu selama penderita tidak menunjukkan efek samping yang

merugikan. Jika gejala tidak menunjukkan perbaikan yang memuaskan setelah 8 hingga 12 minggu, maka perlu dicoba strategi yang berbeda (Anonim, 2008).

(3) Terapi Penjagaan

Pengobatan harus tetap dilanjutkan setidaknya untuk 12 bulan setelah membaiknya episode pertama psikotik. Pengobatan yang berkesinambungan diperlukan pada kebanyakan pasien (Anonim, 2008).

Dosis antipsikotik diturunkan perlahan sebelum dihentikan, khususnya AGP dan klopazin untuk menghindari gejala putus obat yang menyebabkan efek kolinerjik (Anonim, 2008). Secara umum, jika hendak mengganti antipsikotik yang satu dengan yang lain, antipsikotik yang awal harus dikurangi secara bertahap dan dihentikan 1 hingga 2 minggu setelah antipsikotik yang kedua mulai digunakan (Dipiro, *et al.*, 2005).

(4) Pengobatan Antipsikotik Depot

Pedoman konversi dari oral antipsikotik menjadi bentuk sediaan depot adalah menstabilkan penderita pada pemberian obat yang sama secara per oral (atau setidaknya telah dicoba selama 3 hingga 7 hari untuk meyakinkan apakah obatnya dapat ditoleransi dengan baik) (Anonim, 2008).

(5) Terapi Skizofrenia Pada Resistensi Terapi

Antara 20 hingga 30% pasien tidak mendapatkan respon yang adekuat pada terapi antipsikotik. Tidak ada pengertian tunggal resisten, tetapi beberapa faktor dianggap resisten meliputi: kronis atau pengulangan masuk rumah sakit, kesakitan sedang hingga berat, dan gejala yang tetap (Koda-Kimble, *et al.*, 2001).

Penambahan terapi antipsikotik dilakukan dengan menambahkan suatu obat non antipsikotik pada penderita yang tidak merespon terapi antipsikotik dengan baik, sedangkan pengobatan kombinasi melibatkan pemberian dua macam antipsikotik secara bersamaan. Penderita yang menerima penambahan terapi biasanya mengalami perbaikan dengan cepat. Jika tidak ada perbaikan, maka obat tambahannya harus dihentikan (Anonim, 2008).

- d) Efek samping antipsikotik
 - (1) Gejala Ekstrapiramidal (GEP)
 - (a) Parkinsonisme
 - (b) Dystonia akut
 - (c) Akathisia
 - (d) Dyskinesia tarda
 - (e) Sindroma neuroleptika maligne
 - (2) Galaktorea (banyak keluar air susu)
 - (3) Sedasi
 - (4) Hipotensi ortostatik
 - (5) Efek antikolinergik
 - (6) Efek antiserotonin

(Tjay dan Rahardja, 2007)

Pada kombinasi antipsikotik kadang berpotensi mengakibatkan sindrom serotonin pada pasien. Sindrom serotonin dikarakteristikan dengan perubahan fungsi pada autonom, neuromotor, dan kognitif yang dipicu peningkatan stimulasi serotonergik. Hal ini disebabkan karena interaksi farmakokinetik dan atau

farmakodinamik antara obat-obat yang dapat meningkatkan aktivitas serotonin. Pada sistem autonom tanda dan gejala yang muncul adalah: diaforesis, hipertermia, hipertensi, takikardia, dilatasi pupil, mual, diare, dan menggigil. Pada sistem neuromotor tanda dan gejala yang muncul adalah: hiperrefleksi, *myoclonus*, kegelisahan, tremor, inkoordinasi, kekakuan, *clonus*, menggigil pada gigi, *trismus*, dan, *seizure*. Pada kebiasaan kognitif tanda dan gejala yang muncul adalah: bingung, agitasi, kecemasan, hipomania, insomnia, halusinasi, dan sakit kepala (Sternbach, 2003)

2. Ketepatan Obat

Pemilihan obat tepat adalah pemilihan obat yang efektif, aman, ekonomis, dan sesuai kondisi pasien (Anonim^a, 2008). Ketepatan obat merupakan salah satu kriteria pengobatan rasional (Quick, *et al.*, 1997 *cit* Lisni, dkk., 2008). Penggunaan obat tidak rasional dapat menyebabkan masalah yang serius karena menimbulkan dampak negatif terhadap mutu pelayanan kesehatan berupa dampak klinik, dampak ekonomi, dampak sosial.

Ada beberapa hal yang menyebabkan pasien menerima terapi obat yang salah. Pemberian obat dikatakan salah pada pasien tertentu jika bentuk sediaan tidak tepat, obat kontraindikasi, kondisi pasien sukar disembuhkan dengan obat yang diberikan, obat tidak diindikasikan pada pasien, atau tersedia obat yang lebih efektif (Cipolle, *et al.*, 1998).

Pemilihan obat secara rasional mungkin berdasarkan antara struktur kimia dan adanya perbedaan farmakologis, karena perbedaan antargrup itu lebih besar daripada perbedaan dalam grup (Katzung, 2002).

3. Interaksi Obat

a. Definisi

Interaksi obat didefinisikan sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan, atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah (Fradgley, 2003). Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia yang masuk dari lingkungan, atau dengan obat lain (Ganiswara, 2008).

b. Mekanisme Interaksi Obat

Beberapa interaksi obat yang dikenal merupakan kombinasi lebih dari satu mekanisme (Fradgley, 2003). Mekanisme tersebut dibagi menjadi tiga, yaitu:

1) Interaksi Farmasetik (Inkompatibilitas)

Inkompatibilitas terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Pencampuran obat demikian menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna dan lain-lain, atau mungkin juga tidak terlihat. Interaksi ini berakibat inaktivasi obat (Ganiswara, 2008).

2) Interaksi Farmakokinetik

a) Absorpsi

Pada obat yang diberikan per oral, absorpsinya di saluran pencernaan kompleks, dan bervariasi, sehingga menyebabkan interaksi obat tipe ini sulit diperkirakan. Perlu dibedakan antara interaksi yang mengurangi kecepatan

absorpsi dan interaksi yang mengurangi jumlah obat yang diabsorpsi (Fradgley, 2003).

(1) Efek perubahan pH saluran cerna

Perjalanan obat melewati membran mukosa dengan difusi pasif tergantung pada bentuk yang tidak terion yang larut lemak. Oleh karena itu, absorpsi obat ditentukan oleh pKa obat, yaitu kelarutan dalam lemak, pH usus dan parameter yang lain berhubungan dengan formulasi farmasetik obat (Stockley, 1999).

(2) Adsorpsi, khelasi, dan mekanisme kompleks yang lain

Obat-obat tertentu dapat bereaksi secara langsung dalam saluran pencernaan membentuk khelat dan kompleks yang tidak dapat diabsorpsi. Absorpsi beberapa obat turun jika diberikan bersama dengan adsorben (Walkers *and* Edwards, 2006).

(3) Perubahan motilitas saluran cerna

Sebagian besar obat diabsorpsi di bagian atas usus halus, obat yang dapat mengubah kecepatan pengosongan lambung dapat berefek pada absorpsi (Stockley, 1999). Disini absorpsi terjadi jauh lebih cepat daripada lambung. Sebagai pengecualian adalah obat yang mengalami metabolisme lintas pertama oleh enzim dalam dinding lambung dan usus halus (Ganiswara, 2008).

(4) Perubahan Flora usus

Pemberian antibakteri berspektrum luas akan mensupresi flora normal usus (Ganiswara, 2008).

b) Pendesakan Obat (Ikatan Protein)

Ikatan obat dengan protein plasma bersifat reversibel. Hanya obat yang tak terikat yang bebas dan aktif secara farmakologi, sedangkan obat yang terikat tidak

aktif secara farmakologi dan berlaku sebagai cadangan. Saat obat bebas dimetabolisme, obat yang terikat berubah menjadi bentuk bebas dan memberikan efek farmakologis (Stockley, 1999)

Interaksi pendesakan obat terjadi bila dua obat berkompetisi pada tempat ikatan dengan protein plasma yang sama dan satu atau lebih obat didesak dari ikatannya dengan protein tersebut. Hal ini mengakibatkan peningkatan sementara konsentrasi obat bebas (aktif), biasanya peningkatan tersebut diikuti dengan peningkatan metabolisme atau ekskresi. Konsentrasi total obat turun menyesuaikan dengan peningkatan fraksi obat bebas (Fradgley, 2003).

c) Metabolisme (Biotransformasi)

(1) Induksi enzim

Jalur metabolisme yang biasanya dipengaruhi adalah oksidasi fase I, semua yang memerlukan NADPH dan protein sitokrom P₄₅₀. Saat induksi enzim terjadi retikulum endoplasma dalam sel hati meningkat dan jumlah sitokrom P₄₅₀ juga mengalami kenaikan (Stockley, 1999).

Jika metabolit hanya sedikit atau tidak mempunyai efek farmakologik, maka zat penginduksi mengurangi efek obat, sehingga dosis obat perlu ditingkatkan (terjadi toleransi farmakokinetik). Sebaliknya, jika metabolit lebih aktif atau merupakan zat yang toksik, maka zat penginduksi meningkatkan efek atau toksisitas obat (Ganiswara, 2008).

Contoh yang biasa terjadi adalah induksi metabolisme antipsikotik adalah kombinasi aripiprazol dan antiepilepsi (DiPiro *et al.*, 2008).

(2) Inhibisi Enzim

Jika substrat isoenzim CYP merupakan obat dengan rentang terapi sempit maka hambatan metabolismenya akan menimbulkan efek toksik sehingga dosis harus diturunkan. Jika obat dimetabolisme oleh beberapa isoenzim CYP, hambatan pada salah satu CYP dampaknya tidak begitu besar karena masih dapat dimetabolisme oleh isoenzim yang lain (Ganiswara, 2008).

Hanya beberapa obat yang dapat menstimulasi aktivitas enzim mikrosomal, sehingga ada obat lain yang memiliki efek yang berlawanan dan bertindak sebagai inhibitor. Langkah normal dari metabolisme obat diperlambat sehingga metabolisme obat yang diberikan bersamaan juga mengalami penurunan dan kedua obat-obat tersebut terakumulasi dalam tubuh, efeknya sama ketika dosis obat ditingkatkan. Berbeda dengan induksi enzim yang membutuhkan waktu beberapa hari atau minggu untuk berjalan sempurna, inhibisi enzim dapat terjadi dalam 2 hingga 3 hari untuk menghasilkan efek toksik yang cepat (Stockley, 1999).

Interaksi inhibisi enzim tergantung pada kenaikan obat pada plasma. Jika jumlah obat pada plasma berada dalam rentang terapeutik maka hal ini akan menguntungkan. Jika tidak, maka akan terjadi ketoksikan (Stockley, 1999).

Contoh yang biasa terjadi adalah adalah inhibisi metabolisme antipsikotik adalah kombinasi aripiprazol dan anti infeksi (DiPiro *et al.*, 2008).

(3) Sitokrom P₄₅₀

Sitokrom P₄₅₀ terdiri dari 40-50 isoenzim, masing-masing berasal dari ekspresi gen tiap individu. Efek dari isoenzim CYP pada substrat tertentu dapat diubah oleh interaksi dengan obat lain. Obat yang menjadi substrat isoenzim CYP

dapat menginduksi atau menghambat isoenzim. Pada banyak kejadian, oksidasi obat tertentu dapat ditimbulkan oleh beberapa isoenzim CYP dan menghasilkan beberapa metabolit (Walker *and* Edwards, 2006).

d) Ekskresi

(1) Perubahan pH urin

Perubahan urin akan menghasilkan perubahan klirens ginjal (melalui perubahan jumlah reabsorpsi pasif di tubuli ginjal) yang berarti secara klinik jika: fraksi obat yang diekskresi utuh oleh ginjal cukup besar (lebih dari 30%) dan obat berupa basa lemah dengan pKa 6,0-12,0 atau asam lemah dengan pKa 3,0-7,5 (Ganiswara, 2008).

(2) Perubahan Ekskresi Tubulus Ginjal

Hambatan sekresi aktif di tubulus ginjal terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk system transport aktif yang sama, yakni P-glikoprotein untuk kation organik dan zat netral, dan *Multidrug Resistance Protein* (MRP) untuk anion organik dan konjugat (Ganiswara, 2008).

(3) Perubahan Aliran Darah Ginjal

Aliran darah yang melewati ginjal dikontrol oleh produksi prostaglandin renal vasodilator. Jika sintesis prostaglandin dihambat dapat menurunkan ekskresi beberapa obat dan meningkatkan kadar dalam serum (Walker *and* Edwards, 2006).

3) Interaksi Farmakodinamik

a) Sinergisme

Interaksi farmakodinamik yang paling umum terjadi adalah sinergisme antara dua obat yang bekerja pada sistem, organ, sel, atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama (Fradgley, 2003). Contoh yang biasanya terjadi adalah kombinasi antara sedative dan antikolinergik (DiPiro *et al.*, 2008).

b) Antagonisme

Antagonisme terjadi bila obat yang berinteraksi memiliki efek farmakologi yang berlawanan. Hal ini mengakibatkan pengurangan hasil yang diinginkan dari satu atau lebih obat (Fradgley, 2003).

c) Efek reseptor tidak langsung

Kombinasi obat dapat bekerja melalui mekanisme saling mempengaruhi efek reseptor yang meliputi sirkulasi kendali fisiologis atau biokimia (Fradgley, 2003).

d) Gangguan cairan dan elektrolit

Interaksi obat dapat terjadi akibat gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit (Fradgley, 2003). Perubahan ini dapat mengubah efek obat, terutama yang bekerja pada jantung, transmisi neuromuscular dan ginjal (Ganiswara, 2008).

4) Interaksi obat dengan makanan

Pengetahuan mengenai pengaruh makanan terhadap kerja obat masih sangat kurang. Karena itu, pada banyak bahan obat, masih belum jelas bagaimana pengaruh pemberian makanan pada saat yang sama terhadap kinetika obat. Pada sejumlah senyawa makanan menyebabkan penundaan absorpsi karena perubahan harga pH dalam lambung serta perubahan motilitas usus (Mutsler, 1991).

Antipsikotik dapat berinteraksi dengan kopi atau teh yang dapat berakibat pada bioavailabilitas obat (Stockley, 1999).

c. Level Signifikansi

Saat mengevaluasi penilaian interaksi obat, perhatian utama terletak pada relevansi klinis dan signifikansi interaksi. Signifikansi berkaitan dengan tipe dan besarnya efek dan kebutuhan monitoring pada pasien atau pencegahannya. Signifikansi ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 2. Level Signifikansi Interaksi Obat

Penilaian Signifikansi	Keparahan	Dokumentasi
1	Mayor	<i>Suspected, Probable, Established</i>
2	Menengah	<i>Suspected, Probable, Established</i>
3	Minor	<i>Suspected, Probable, Established</i>
4	Mayor / menengah	<i>Possible</i>
5	Minor	<i>Possible</i>
	Sedikit	<i>Unlikely</i>

- 1) Onset
 - a) Cepat: efek akan terlihat dalam 24 jam dari pemasukan obat. Dibutuhkan penanganan yang segera untuk mencegah efek interaksi.
 - b) Tertunda: efek tidak terlihat hingga beberapa hari atau minggu, tidak dibutuhkan penanganan yang segera.
- 2) Keparahan
 - a) Mayor: efek potensial mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen.
 - b) Menengah: efek dapat menyebabkan kemunduran status klinis pasien. Diperlukan penambahan terapi, masuk rumah sakit, atau memperpanjang rawat inap.

- c) Minor: efeknya kecil, efeknya menyusahkan tetapi tidak signifikan pada outcome terapi. Tidak diperlukan terapi tambahan.
- 3) Dokumentasi
 - a) *Established*: dibuktikan dengan baik pada penelitian
 - b) *Probable*: sangat mungkin tetapi tidak terbukti secara klinis
 - c) *Suspected*: mungkin terjadi, sedikit data yang ada sehingga membutuhkan penelitian lebih lanjut
 - d) *Possible*: dapat terjadi tetapi data sangat terbatas
 - e) *Unlikely*: meragukan, tidak ada bukti yang kuat dapat mengubah efek klinis.

(Tatro, 2001)

d. Penatalaksanaan Interaksi Obat

Menurut Fradgley (2003), ada beberapa cara yang dilakukan sebagai penatalaksanaan interaksi obat.

1) Menghindari kombinasi obat yang berinteraksi

Jika resiko interaksi lebih tinggi daripada manfaat, maka harus dipertimbangkan untuk memakai obat pengganti.

2) Penyesuaian dosis

Jika hasil interaksi meningkatkan atau mengurangi efek obat, maka perlu dilakukan modifikasi dosis salah satu atau kedua obat untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat tersebut. Penyesuaian dosis diperlukan pada saat mulai atau menghentikan penggunaan obat yang menyebabkan interaksi.

3) Memantau pasien

Keputusan untuk memantau atau tidak tergantung pada berbagai faktor, seperti karakteristik pasien, penyakit lain yang diderita, waktu mulai menggunakan obat yang menyebabkan interaksi, dan waktu timbulnya reaksi interaksi obat.

4) Melanjutkan pengobatan seperti sebelumnya

Jika interaksi obat tidak bermakna klinis, atau jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal, pengobatan pasien dapat diteruskan tanpa perubahan.