BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Peresepan obat terkadang tidak hanya dengan satu macam obat, melainkan dengan kombinasi berbagai macam obat dan digunakan secara bersamaan tergantung dari kebutuhan penyakit pasien.Kombinasi ini berpotensi terjadinya interaksi. Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai penggunaan obat yang dilakukan secara bersamaan (Kee and Hayes, 1996). Interaksi obat dianggap penting secara klinis bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi, sehingga terjadi perubahan efek terapi (Ganiswara, 1995). Pada pasien pediatri penting dilakukan analisis terhadap adanya interaksi obat. Interaksi obat pasien pediatri sifatnya *unpredictable* tidak seperti pada pasien dewasa (Price and Gwin, 2014). Potensi interaksi obat ini dikarenakan belum sempurnanya fungsi sistem organ pada pediatri (Aschenbrenner and Venable, 2009).

Kejadian interaksi obat pada pasien pediatri banyak ditemukan di berbagai negara baik negara berkembang maupun negara maju. Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Pakistan dengan menganalisis 400 data rekam medik pasien pediatri diperoleh hasil bahwa 260 resep berpotensi terjadi interaksi obat, setelah dianalisis terdapat 86 interaksi obat. Diantaranya interaksi mayor 10,7%; moderat 15,2%; dan minor 12.5% (Ismail et al, 2013). Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Anak di Amerika Serikat terjadi potensi interaksi obat *mayor* 41%, *moderate* 28%, dan *minor* 11% (Feinstein et al, 2014). Kejadian interaksi obat ini juga ditemukan di Indonesia.Penelitian di Rumah Sakit Kota Palu dengan menganalisis 495 resep dari 3650 resep. Berdasarkan jumlah tersebut diidentifikasi 230 interaksi yang terdiri dari interaksi mayor 6,53%; moderat 48,69; dan minor 44,78%. Hal ini terjadi karena adanya polifarmasi yaitu penggunaan obat dalam jumlah banyak atau > 2 macam obat dan memiliki efek yang sama, peresepan obat *off label*, pemberian obat tanpa memperhitungkan dosis berkenaan

umur dan berat badan. Pengobatan polifarmasi dapat menimbulkan efek yang merugikan (Sjahadat and Muthmainah, 2013). Berdasarkan data penelitian di atas, penelitian tentang interaksi obat penting untuk dilakukan. Penelitian ini diharapkan dapat diketahui oleh dokter dan farmasis agar kejadian interaksi obat dapat diminimalkan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu "Berapa besar persentase potensi interaksi obat pada resep pasien pediatri di 3 apotek Kota Surakarta pada bulan Juli – Desember 2014?"

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui potensi interaksi obat pada resep pasien pediatri di 3 apotek Kota Surakarta pada bulan Juli - Desember 2014.

D. Tinjauan Pustaka

1. Interaksi Obat

a. Definisi

Interaksi obat didefinisikan sebagai kerja atau efek obat yang berubah, atau mengalami modifikasi sebagai akibat interaksi dengan satu obat atau lebih (Swamyet al., 2014).

b. Klasifikasi

Berdasarkan mekanismenya, interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi 2, yaitu :

1) Interaksi farmakokinetika
2) Interaksi farmakodinamika

Untuk penjelasan akan diuraikan di bawah ini:

1) Interaksi Farmakokinetika

Interaksi farmakokinetika adalah interaksi yang disebabkan karena perubahan pada fase absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi bila dua atau lebih obat digunakan bersamaan.

Interaksi Farmakokinetika dapat diuraikan seperti di bawah ini:

a) Fase absorbsi

Apabila menggunakan dua atau lebih obat pada waktu yang bersamaan, maka laju absorbsi dari salah satu atau kedua obat akan berubah. Obat tersebut dapat menghambat, menurunkan, atau meningkatkan laju absorbsi obat yang lain. Interaksi pada fase absorbsi dapat terjadi dengan jalan diantaranya memperpendek atau memperpanjang waktu pengosongan lambung yaitu dengan merubah pH lambung atau membentuk kompleks obat (Kee and Hayes, 1996). Contoh obat yang dapat meningkatkan kecepatan pengosongan lambung adalah laksatif yaitu bisakodil dengan meningkatkan motilitas atau pergerakan lambung dan usus sehingga dapat menurunkan absorbsi dari digoksin (Wang et al, 1990). Obat yang dapat memperpendek waktu pengosongan dan menurunkan motilitas GI adalah obat-obat narkotik dan antikolinergik (obat-obat mirip atropin), sehingga dapat meningkatkan laju absorbsi. Semakin lama obat berada dalam lambung atau usus halus, maka semakin banyak pula jumlah obat yang akan diabsorbsi (hanya untuk obat diabsorbsi di lambung). Pada pH lambung yang asam, maka obat yang bersifat asam seperti aspirin akan lebih mudah diabsorbsi. Lambung dapat menjadi basa bila diberi antasida seperti Maalox (Alumunium hidroksida, Magnesium hidroksida dan simetikon) dan Amphojel (Alumunium hidroksida) yang dapat menurunkan absorbsi obat bersifat asam. Selain itu, antasida yang mengandung logam alumunium, magnesium dapat membentuk kompleks dengan tetrasiklin. Tetrasiklin ini juga dapat membentuk kompleks dengan logam kalsium, besi, susu. Kompleks ini membuat tetrasiklin tidak dapat diabsorbsi (Kee and Hayes, 1996).

b) Fase distribusi

Interaksi pada fase distribusi dapat terjadi ketika dua obat bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin di dalam plasma. Apabila salah satu obat tergeser dari ikatan protein maka akan banyak obat dalam bentuk bebas yang bersirkulasi dalam plasma, sehingga dapat meningkatkan kerja obat dan menimbulkan toksik. Interaksi pada fase distribusi hanya terjadi jika obat tersebut memiliki ikatan kuat dengan protein (> 90%), obat dengan jendela terapi sempit, volume distribusi kecil dan memiliki onset yang cepat. Derivat sulfonamide, salisilat, fenilbutazon memiliki ikatan kuat dengan protein, obat-obat ini dapat menggeser obat yang tidak terikat kuat dengan protein (Wang, 2008). Fenilbutazon dapat menggeser posisi warfarin yang berikatan dengan albumin, hal ini dapat meningkatkan jumlah warfarin dalam bentuk bebas di dalam plasma dan dapat meningkatkan efek antikoagulan dari warfarin (Banfield et al, 1983). Jika terdapat dua obat yang berikatan tinggi dengan protein yang harus dipakai bersamaan, dosis salah satu atau kedua obat tersebut perlu dikurangi untuk menghindari toksisitas obat (Kee and Hayes, 1996).

c) Fase metabolisme

Metabolisme atau biotransformasi adalah proses memetabolisme atau merubah senyawa obat yang biasanya bersifat lipofil (non polar) yang sukar dieliminasi menjadi metabolit inaktif (polar) sehingga mudah untuk dieliminasi dari tubuh melalui urin dan feses. Proses ini dilakukan oleh enzim pemetabolisme yang ada di hati. Interaksi obat pada fase ini dapat meningkatkan atau menurunkan kadar obat di dalam darah (Wynn et al., 2009).

Interaksi fase metabolisme dapat terjadi melalui beberapa cara, yaitu :

(i). Induksi enzim

Pada peristiwa ini dapat menurunkan kadar dari salah satu obat di dalam plasma dan mempercepat eliminasinya. Hal ini dikarenakan enzim pemetabolisme diinduksi sehingga produksi enzim lebih banyak dan lebih aktif untuk memetabolisme obat. Obat penginduksi enzim ini dapat menurunkan kerja dari obat lain. Contoh obat penginduksi enzim adalah barbiturat (fenobarbital) yang meningkatkan metabolisme penghambat reseptor beta (propanolol).

(ii). Inhibisi enzim

Obat penginhibisi enzim dapat meningkatkan kadar obat lain di dalam plasma dan memperlama eliminasinya. Interaksi ini dapat meningkatkan kerja obat, tetapi juga dapat menimbulkan toksisitas. Contohnya adalah obat antitukak lambung (simetidin) menurunkan metabolisme teofilin (antiasma) dalam plasma. Dosis teofilin harus diturunkan untuk menghindari toksisitas. Jika simetidin dihentikan, maka dosis teofilin perlu disesuaikan. Contoh-contoh interaksi obat pada fase metabolisme dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Contoh - contoh interaksi obat fase metabolisme

Isoenzim	Inhibitor	Inducer	Substrat
CYP286	Thiotepa	Phenobarbital	Cyclophospamid Ifosfamid
CYP2C8	Gemfibrozil Rifampicin Trimethoprim		Pioglitazon Repaglinid Rosiglitazo
CYP2C9	Amiodaron Azol Miconazol	Aprepiran Rifampicin	Irbesartan Losartan Nataglinid

(Baxter, 2008)

d) Fase ekskresi

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi pada fase ekskresi melalui empedu, sirkulasi enterohepatik, sekresi tubuli ginjal dan perubahan pH urin. Interaksi obat fase ekskresi melalui ekskresi empedu terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, contohnya kuinidin dapat menurunkan ekskresi empedu digoksin, probenesid menurunkan ekskresi empedu dari rifampisin. Obat – obat tersebut memiliki sistem transporter protein yang sama, yaitu P – glikoprotein. Interaksi obat fase ekskresi pada sirkulasi enterohepatik dapat terjadi akibat supresi flora normal usus yang berfungsi untuk menghidrolisis konjugat obat, akibat supresi flora normal usus konjugat obat tidak dapat dihidrolisis dan direabsorbsi. Contohnya adalah antibiotik rifampisin dan neomisin dapat mensupresi flora normal usus dan dapat mengganggu sirkulasi enterohepatik metabolit konjugat obat kontrasepsi oral atau hormonal, sehingga kontrasepsi oral tidak dapat dihidrolisis, reabsorbsinya terhambat dan efek kontrasepsi menurun (Gitawati, 2008).

Interaksi obat pada sekresi tubuli ginjal terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, terutama sistem

transport untuk obat bersifat asam dan metabolit yang bersifat asam. Contohnya adalah fenilbutazon dan indometasin dapat menghambat sekresi tubuli ginjal obat – obat diuretik thiazid dan furosemid, sehingga efek diuretiknya menurun.Interaksi obat karena perubahan pH urin dapat mengakibatkan perubahan klirens ginjal melalui perubahan jumlah reabsorbsi pasif di tubuli ginjal. Interaksi ini akan bermakna klinik bila fraksi obat yang diekskresi utuh oleh ginjal cukup besar (> 30%) dan obat berupa basa lemah dengan pKa 7,5 – 10 atau asam lemah dengan pKa 3,0 – 7,5. Contohnya adalah efedrin yang merupakan basa lemah dengan obat yang dapat mengasamkan urin seperti Ammonium Klorida dapat menyebabkan klirens ginjal efedrin menurun. Fenobarbital yang bersifat asam dengan obat yang membasakan urin seperti antasida dapat menyebabkan klirens ginjal fenobarbital menurun dan efeknya juga menurun.

(Gitawati, 2008)

2) Interaksi Farmakodinamika

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang dapat mempengaruhi efek dari salah satu obat. Interaksi ini dapat menimbulkan efek sinergi dan antagonis karena memiliki mekanisme aksi sama (Ismail et al., 2013). Interaksi farmakodinamik sinergi adalah apabila dua obat atau lebih digunakan secara bersamaan dapat memberikan efek sinergi atau memberikan efek yang lebih menguntungkan daripada penggunaan tunggal.Sebagai contoh adalah pemberian dua obat yang bersifat sedatif-hipnotik seperti benzodiazepin dan antihistamin. Efek sedasi dan depresi SSP lebih meningkat daripada penggunaan tunggal. tetapi, walaupun menguntungkan, tetap dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan, maka penggunaan kombinasi harus secara tepat, hati-hati, dan terus dikontrol.

Interaksi farmakodinamik antagonis terjadi ketika efek farmakologis dari salah satu obat berkurang karena penggunaan obat secara bersamaan, tanpa menurunkan kadar obatnya di dalam darah. Mekanisme interaksi farmakodinamik adalah dengan menempati sisi reseptor antagonis, sehingga tidak akan menimbulkan efek farmakodinamik, namun menghalangi agonis endogen untuk menempati reseptor dan menimbulkan efek farmakodinamik. Ini dapat

mempengaruhi *theraupetic outcome*. Contoh interaksi ini adalah kombinasi antara TCA dan guanetidin sebagai antihipertensi yang dapat berakibat pada penurunan efikasi teraupetik.Mekanisme aksi TCA adalah menghambat reuptake neurotransmitter pada sinapsis noradrenergik. Sisi aksi guanetidin adalah pada presinap adrenergik neuron dimana aksinya adalah mengganti katekolamin yang berisi gelembung dari native neurotransmitter, sehingga dapat menimbulkan efek antihipetensi. Transporter yang dimediasi oleh reuptake norepineprin dihambat oleh TCA. Sehingga, guanetidin tidak dapat menjangkau sisi aksi yang membuatnya tidak aktif lagi sebagai antihipertensi.

(Ciraulo et al., 2006)

Berdasarkan tingkat keparahan interaksi obat atau *drug-drug interaction* (DDI) dibagi menjadi tiga kategori, yaitu :

1. *Major clinical significant*

   Interaksi ini tercantum atau terdokumentasi dengan baik karena dapat berpotensi menimbulkan bahaya pada pasien.

2. *Moderate clinical significant*

   Interaksi ini terdokumentasi dengan baik karena dapat berpotensi menimbulkan bahaya, namun lebih rendah daripada *major clinical significant*.

3. *Minor clinical significant*

   Interaksi ini kurang signifikan, karena hanya tercantum sedikit dalam dokumentasi, potensi bahaya pada pasien terkadang diabaikan, dan kejadian interaksinya rendah.

(Folb, 2012)

2. Pediatri

Pediatri adalah cabang ilmu pengobatan yang dapat dihubungkan dengan perkembangan dan kekacauan terhadap suatu penyakit. Masa kanak-kanak adalah masa dengan perkembangan dan pertumbuhan yang sangat cepat. Variasi organ, sistem tubuh, dan enzim adalah yang menentukan jenis pengobatan pada pediatri karena untuk setiap individu akan terjadi perbedaan dosis, formula, respon efek, dan *adverse drug effect*.

(Bindler and Howry, 2007).

Untuk tujuan tertentu secara umum masa kanak - kanak dibagi menjadi beberapa periode, yaitu :

a. *N*eonatus : Hari pertama kelahiran samapai 4 minggu.
b. *Infant* atau bayi : 4 minggu - 1 tahun.
c. *Child* atau anak-anak : 1 tahun - 12 tahun.

Menurut *The International Commite On Harmonization* (2001) masa kanak-kanak (*childhood*) dibagi berdasarkan range umur untuk tujuan klinik dan pengobatan, yaitu :

a. Neonatus : 0 - 27 hari.
b. Bayi : 28 hari - 23 bulan.
c. Anak-anak : 2 - 11 tahun.
d. Remaja : 12 - 16 atau 18 tahun

(Walker and Whittlesea, 2011).

Terapi pada pasien pediatri berbeda dengan pasien dewasa, diantaranya ialah:

a. Tinggi, berat badan, dan area permukaan tubuh

Proporsi antara tinggi dan berat badan pasien pediatri berbeda dengan dewasa.Perbedaan terlihat nyata pada neonatus, bayi, dan *child*. Perbedaan ini dapat menyebabkan ketidakteraturan dosis terapi. Area permukaan dan berat badan biasanya digunakan untuk menentukan dosis pada pediatri.

b. Lemak

Lemak membentuk 16% berat bayi, 23% berat pediatri usia 1 tahun, 8 - 12% berat usia prasekolah, 15% berat dewasa. Jumlah lemak ini menentukan dosis yang tepat untuk memperoleh kadar terapetik obat di dalam darah.

c. Cairan tubuh

Cairan menempati 85% BB bayi prematur, 80% BB bayi cukup umur, 60% BB bayi 2 tahun. Cairan tubuh terutama ekstraseluler besar (45%), pasien pediatri memerlukan dosis mg/kg, obat larut air lebih besar.

d. Sistem gastrointestinal

Waktu pengosongan lambung, peristaltik usus tidak teratur.pH lambung neonatus netral dan menurun 1 - 3 setelah beberapa jam kelahiran, pH 0,9 - 1,5

pada usia 3 - 4 bulan. Beberapa zat untuk transport aktif belum diproduksi oleh bayi. Variasi ini dapat mengganggu absorbsi obat.

e. Hati

Sistem enzim pada bayi belum berkembang dengan sempurna, maka kemampuan untuk mengikat obat lebih rendah. Neonatus memiliki sejumlah zat yang bersaing dengan obat-obat untuk menempati pengikat protein di plasma. Maka dibutuhkan dosis obat pengikat protein lebih kecil namun proporsional.Kadar enzim hati yang rendah juga mempengaruhi laju biotransformasi obat.

f. Ginjal

Laju filtrasi glomerulus bayi 30 - 50% dari individu dewasa, laju matur pada usia 6 bulan. Sekresi tubular lebih sedikit dihasilkan pada bayi, karena jumlah sel tubular lebih sedikit, tubulus pendek, aliran darah, dan transport aktif lebih sedikit. Laju matur dicapai usia 7 bulan. Pada neonatus pH urin lebih asam hingga 24 jam. Organ ginjal pada pediatri memiliki kemampuan kecil dalam memekatkan atau mengencerkan urin. Variasi ini dapat memperpanjang waktu paruh obat pada bayi, peningkatan insidensi dan dehidrasi. Keadaan oligouria atau anuria perlu pemantauan ketat untuk melihat efek toksik dan pengurangan dosis obat yang dieliminasi oleh ginjal.

(Bindler and Howry, 2007).

E. Keterangan Empiris

Dari hasil penelitian dapat diperoleh data yang sesuai kriteria inklusi dan diharapkan dapat diketahui persentase potensi interaksi obat pada resep pasien pediatri di 3 apotek Kota Surakarta bulan Juli – Desember 2014.