

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pasien penyakit dalam biasanya mendapat kombinasi dua obat atau lebih yang berpotensi terjadi interaksi obat. Pasien yang menderita penyakit dalam biasanya tidak hanya menderita satu jenis penyakit saja. Pengobatan pada penderita tentu diberi kombinasi obat yang lebih banyak sehingga potensi kejadian interaksi obat semakin besar.

Interaksi obat terjadi ketika respon pasien terhadap obat diubah oleh obat lain. Interaksi obat dapat bermanfaat maupun berbahaya bagi tubuh. Interaksi obat yang membahayakan yaitu ketika terjadi peningkatan efek obat yang menyebabkan toksisitas dan penurunan efek obat secara drastis yang mengakibatkan kegagalan terapi. Interaksi obat berbahaya karena menyebabkan 10-20% reaksi obat yang merugikan sehingga pasien mengalami rawat inap di rumah sakit (Snyder et al., 2012). Beberapa contoh interaksi obat yaitu spironolakton dengan ACE-inhibitor dapat menurunkan kadar aldosteron antagonis (spironolakton) yang menyebabkan hiperkalemia. Penggunaan rifampisin dengan kortikosteroid menyebabkan efek sistemik dari kortikosteroid berkurang dengan adanya rifampisin. Rifampisin adalah penginduksi enzim yang sangat kuat sehingga terjadi peningkatan metabolisme kortikosteroid di hati, kadar kortikosteroid menurun dan efek berkurang. Interaksi aspirin dengan klopidoogrel dapat meningkatkan terjadinya risiko perdarahan (Baxter, 2008).

Berdasarkan penelitian sebelumnya di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto periode November 2009-Januari 2010 menunjukkan potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam sebesar 56,76% (n=259). (Sari et al., 2010). Studi penelitian lain di Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan pada pasien anak dengan pengambilan data secara retrospektif dan sampel sebanyak 232 rekam medik. Berdasarkan penelitian tersebut didapatkan potensi interaksi obat sebanyak 75,43%. Berdasarkan mekanisme interaksi obat dibagi

menjadi interaksi farmakokinetik sebanyak 24,76%, interaksi farmakodinamik sebanyak 3,45%, dan interaksi obat yang tidak diketahui sebanyak 71,78%. Berdasarkan tingkat keparahan yaitu *mayor* sebanyak 8,83%, *moderate* sebanyak 66,41%, dan *minor* sebanyak 24,76%. Obat-obat yang sering terlibat dalam interaksi obat yaitu deksametason, vitamin E, spironolakton, fenitoin, dan furosemid (Manik et al., 2014).

Penelitian yang dilakukan di Mexico terhadap 624 pasien rawat jalan berusia 50 tahun ke atas diperoleh hasil 80% pasien mendapat resep yang terdapat potensi interaksi obat dan 3,8% pasien mendapat kombinasi obat yang berinteraksi sebaiknya dihindari (Doubova et al., 2007). Oleh karena tingginya angka kejadian potensi interaksi obat pada penelitian-penelitian sebelumnya, maka dilakukan penelitian identifikasi potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam di RSUD Dr. Moewardi tahun 2014.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas maka dirumuskan suatu permasalahan yaitu “Berapa besar persentase potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam di RSUD Dr. Moewardi tahun 2014?”.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah mengidentifikasi besarnya potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam di RSUD Dr. Moewardi tahun 2014.

D. Tinjauan Pustaka

1. Penyakit dalam

Berikut beberapa contoh penyakit dalam, antara lain:

a. Gagal jantung

Gagal jantung adalah kelainan fungsi dan struktur jantung ditandai dengan sesak napas dan fatik (saat istirahat atau aktivitas). Gagal jantung sistolik adalah keadaan dimana kontraksi jantung tidak mampu memompa sehingga terjadi

penurunan curah jantung dan menyebabkan fatik, kelemahan, kemampuan aktivitas fisik menurun dan gejala hipoperfusi. Gagal jantung diastolik adalah gangguan pengisian ventrikel dan gangguan relaksasi dengan fraksi ejeksi $>50\%$. Penatalaksanaan gagal jantung dapat diberi obat diuretik oral maupun parenteral sampai edema hilang. Pemberian ACE-inhibitor atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dalam dosis kecil dapat dimulai setelah edema hilang sampai dosis optimal. Bila belum didapatkan hasil yang memuaskan dapat diberikan digitalis. Namun, jika fungsi ginjal menurun atau kadar kalium dalam tubuh rendah mudah terjadi intoksikasi digitalis. Untuk memperkuat efek digitalis atau keadaan hipokalemia dapat digunakan obat antagonis aldosteron (Sudoyo et al., 2009).

b. Sepsis

Sepsis merupakan infeksi yang terjadi akibat dari adanya bakteri atau jamur di dalam aliran darah. Sepsis berat merupakan sepsis yang berkaitan dengan organ tidak berfungsi, hipotensi, ketidaknormalan perfusi termasuk asidosis laktat, oliguria. Gejala awal berupa menggigil, demam, letargi, malaise, hipotermia, takipnea, takikardi, hipoksia, leukosit meningkat, dan kadar glukosa darah meningkat. Antibiotik empirik yang diberikan seperti siprofloksasin, seftriakson, ceftazidim, levofloksasin, karbapenem, gentamisin. Pemberian resusitasi cairan juga diperlukan seperti NaCl, RL, dan albumin. Obat-obatan inotropik seperti dopamin, dobutamin, norepinefrin, epinefrin. Terapi ajuvan dapat diberikan obat glukokortikoid dan *activated protein C* (Sukandar et al., 2008).

c. Anemia

Anemia didefinisikan sebagai penurunan jumlah eritrosit sehingga tidak dapat membawa oksigen dalam jumlah yang cukup ke jaringan. Anemia dapat ditunjukkan dengan penurunan pada hematokrit, jumlah hitung eritrosit, dan hemoglobin. Nilai hemoglobin normal bervariasi tergantung pada usia, jenis kelamin, ketinggian tempat tinggal, dan kehamilan. Anemia dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu pembentukan eritrosit oleh sumsum tulang yang terganggu, perdarahan, dan penghancuran eritrosit sebelum waktunya. Gejala yang umum timbul karena anemia, yaitu mekanisme tubuh terhadap berkurangnya angkut oksigen dan anoksia organ. Pengobatan pada anemia dapat berupa terapi

pada keadaan darurat seperti pada perdarahan akut, terapi suportif, terapi kausal untuk mengobati penyakit dasar penyebab anemia, dan terapi khas untuk masing-masing anemia. Transfusi diberikan pada perdarahan akut dengan tanda gangguan hemodinamik. Transfusi yang diberikan yaitu *packed red cell* (Sudoyo et al., 2009).

d. Pneumonia

Pneumonia adalah penyakit infeksi pada bronkiol dan alveoli yang disebabkan oleh jamur, bakteri, virus, dan parasit. Penatalaksanaan pneumonia yang disebabkan bakteri adalah dengan pemberian antibiotika yang dimulai secara empiris menggunakan antibiotika spektrum luas sambil menunggu hasil dari kultur. Antibiotika spektrum sempit digunakan ketika hasil kultur telah diketahui dan patogen penyebab pneumonia jelas. Terapi pendukung bagi penderita pneumonia meliputi pemberian oksigen, nutrisi, hidrasi, bronkodilator, dan antipiretik pada pasien yang demam (Departemen Kesehatan RI, 2005).

e. *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM)

NIDDM biasanya ditandai dengan resistensi insulin dan defisiensi insulin. Tanda dari resistensi insulin berupa peningkatan produksi glukosa hepatic, penurunan pengambilan glukosa pada otot, dan peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas. NIDDM atau diabetes melitus tipe 2 biasanya diakibatkan karena pola hidup penderita diabetes dan bukan karena genetik. Penderita dapat diterapi dengan obat hipoglikemik oral ataupun insulin. Insulin diberikan pada penderita diabetes melitus tipe 2 jika pasien kadar glukosa darah belum dapat terkontrol dengan menggunakan diet dan abtidiabetik oral. Obat-obatan yang dapat menurunkan efek hipoglikemik insulin yaitu kontrasepsi oral, kortikosteroid, danazol, nikotin, fenitoin, diuretik, tiazid, epinefrin, diltiazem, dobutamin, inhibitor protease. Sedangkan obat-obatan yang dapat meningkatkan efek hipoglikemik insulin, yaitu ACEI, klonidin, salisilat, *Beta blockers*, fibrat, klofibrat, klorokuin (Sukandar et al., 2008).

2. Interaksi Obat

Interaksi obat terjadi ketika efek obat berubah akibat adanya interaksi dengan satu obat atau lebih. Efek obat yang merugikan bersifat ringan sampai

ketoksikan yang berat, termasuk diantaranya reaksi hipersensitifitas dan anafilaksis (Kee and Hayes, 1994).

a. Interaksi farmakokinetik

Sifat farmakokinetik suatu obat (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dapat dipengaruhi oleh pemberian obat lain secara bersamaan.

1) Fase absorpsi obat

Pemakaian dua obat atau lebih secara bersamaan dapat mengubah absorpsi obat menjadi lebih cepat atau lebih lambat (Kee and Hayes, 1994). Interaksi lebih banyak melibatkan perubahan penyerapan obat yang terjadi di usus. Mekanisme yang dapat merubah absorpsi obat lain, termasuk perubahan aliran darah, motilitas usus, pH di usus, kelarutan obat, metabolisme di usus, flora usus, atau mukosa usus. Sebagian besar interaksi juga melibatkan pembentukan kompleks dan khelat (Tatro and Hartshorn, 2009).

2) Fase distribusi obat

Perpindahan obat dari tempat ikatan dalam plasma atau jaringan dapat meningkatkan konsentrasi obat bebas, tetapi diikuti dengan peningkatan eliminasi sehingga total konsentrasi obat dalam plasma berkurang. Peningkatan konsentrasi obat bebas dapat menyebabkan toksisitas (Hashem, 2005). Contoh interaksi obat pada fase distribusi yaitu quinidine menggantikan digoxin pada tempat ikatan di otot rangka, sehingga meningkatkan konsentrasi serum digoxin (quinidine juga mengubah ekskresi ginjal dari digoxin) (Tatro and Hartshorn, 2009).

3) Fase metabolisme obat

Beberapa obat dapat menginduksi enzim, sehingga terjadi peningkatan jumlah enzim dan aktivitas enzim meningkat. Sintesis enzim membutuhkan waktu sehingga induksi enzim tertunda. Contoh obat sebagai induser enzim, yaitu phenobarbital, fenitoin, karbamazepin, dan rifampisin. Obat-obat yang secara klinis berubah karena penginduksi enzim, yaitu warfarin, quinidin, teofilin, verapamil, metronidazol, kloramfenikol, siklosporin, dan kontrasepsi oral. Mekanisme inhibisi enzim yaitu terjadi penghambatan enzim pemetabolisme mengakibatkan peningkatan konsentrasi obat, sehingga obat dengan indeks terapeutik sempit akan berpotensi menimbulkan toksisitas. Simetidin dan

eritromisin adalah inhibitor enzim yang sering dilaporkan dalam interaksi obat. Inhibitor enzim lainnya yaitu isoniazid, ketokonazol, allopurinol, amiodaron, dan disulfiram (Tatro and Hartshorn, 2009).

4) Fase ekskresi obat

Obat sebagian besar diekskresi melalui empedu ataupun ginjal. Mekanisme interaksi pada fase ekskresi yaitu dapat berupa perubahan pH urin, perubahan aliran darah di ginjal, perubahan ekskresi aktif tubular ginjal, dan ekskresi empedu dan sirkulasi enterohepatik. Contoh interaksi obat akibat perubahan transport di ginjal, yaitu penisilin dan probenesid yang menyebabkan peningkatan kadar serum penisilin, methotrexate dengan salisilat akan menyebabkan kadar serum methotrexate meningkat sehingga dapat berisiko toksisitas methotrexate (Baxter, 2008).

b. Interaksi farmakodinamik

Efek dari satu obat dapat diubah dengan adanya obat lain di tempat aksinya. Obat langsung berkompetisi untuk menempati reseptor yang sama. Interaksi sinergis atau aditif adalah ketika dua obat yang memiliki efek farmakologis sama diberikan bersamaan maka efek dari obat tersebut akan bertambah. Contoh dari efek sinergis yaitu pada obat antipsikotik dan antimuskarinik terjadi interaksi yang menyebabkan peningkatan efek antimuskarinik, seperti *heat stroke* pada kondisi panas dan lembab, toksik kejiwaan. Interaksi antagonis atau berlawanan yaitu ketika obat yang satu dengan lainnya memiliki efek yang berlawanan. Contoh dari interaksi antagonis yaitu antikoagulan dengan vitamin K terjadi jika asupan vitamin K meningkat sehingga *prothrombin time* menjadi normal dan terjadi kegagalan dalam terapi antikoagulan (Baxter, 2008).

Potensi interaksi obat dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

a. Berdasarkan tingkat keparahan, yaitu:

1) *Minor*

Efek biasanya bersifat ringan, sehingga tidak mempengaruhi hasil terapi dan tidak memerlukan perawatan tambahan akibat penggunaan obat.

2) *Moderate*

Efeknya dapat menurunkan kondisi klinis pasien, sehingga diperlukan pengobatan tambahan, rawat inap atau waktu perawatan di rumah sakit diperpanjang.

3) *Major*

Efeknya dapat berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen.

b. Berdasarkan onset aksi, yaitu:

1) *Cepat*

Efek akan terlihat dalam waktu 24 jam dari pemberian obat yang berinteraksi.

2) *Tertunda*

Efek tidak akan terlihat pemberian obat yang berinteraksi selama jangka waktu hari atau minggu.

(Rafiei et al., 2013)

Tabel 1. Gambaran umum dari interaksi obat yang serius.

Interaksi	Potensial efek	Waktu berefek	Rekomendasi dan komentar
Warfarin + siprofloksasin, klaritromisin, eritromisin, metronidazol atau trimetropim-sulfametoksazol	Meningkatkan efek dari warfarin	Umumnya dalam 1 minggu	Pilih alternatif antibiotik lainnya
Warfarin + paracetamol	Meningkatkan perdarahan dan INR	Setiap waktu	Gunakan paracetamol dosis rendah dan monitor INR
Warfarin + NSAID	Meningkatkan perdarahan dan INR	Setiap waktu	Hindari penggunaan bersamaan. Jika perlu penggunaan bersamaan, dapat digunakan inhibitor cox-2 dan monitor INR
Warfarin + aspirin	Meningkatkan perdarahan dan INR	Setiap waktu	Batasi dosis aspirin 100 mg per hari dan memantau INR
Karbamazepin + rifampisin	Menurunkan kadar karbamazepin	Umumnya dalam 1 minggu	Signifikansi klinis belum diketahui. Monitor kadar karbamazepin
Fenitoin + simetidin	Meningkatkan kadar fenitoin	Umumnya dalam 1 minggu	Monitor kadar fenitoin
Litium + NSAID atau diuretik	Meningkatkan kadar litium	Setiap waktu	Penurunan dosis litium sebesar 50% dan monitor kadar litium

(Ansari, 2010)

Sebuah penelitian dilakukan di rumah sakit Coimbatore India pada pasien yang didiagnosis diabetes melitus dan dirawat di bangsal. Sampel yang diambil sebanyak 50 resep pasien rawat inap diabetes. Dari resep tersebut didapatkan hasil 35 (70%) resep memiliki setidaknya satu kemungkinan interaksi obat. Kelas *mayor* menyebabkan interaksi obat termasuk obat jantung (92%), obat analgetik (66%), antibiotik (52%), obat antidiabetes (26%), obat diuretik (26%), dan obat-obat antipsikotik (24%). Penelitian ini menunjukkan bahwa interaksi obat *minor* sebanyak 34 (68%), interaksi obat *moderate* sebanyak 33 (66%), dan interaksi obat *mayor* sebanyak 10 (20%). Dari jumlah tersebut, obat khusus yang diresepkan untuk antidiabetes hanya menimbulkan sembilan interaksi *moderate*.

(Sankar et al., 2015)

E. Keterangan Empiris

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui potensi interaksi obat pada peresepan pasien rawat inap penyakit dalam di RSUD Dr. Moewardi tahun 2014.