

INTERAKSI OBAT



Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si. | Yos Banne, S.Si., M.Sc., Apt.
apt. Ani Anggriani, M.Si | apt. Evi Depiana Gultom, S.Farm., M.Si
Sri Handayani Gurning, S.Farm., M.Farm., Apt
apt. Christica Ilsanna Surbakti, M.Si | Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt
Apt. Yuni Andriani. S.Si. M, Si | apt. Rika Puspita Sari, S. Farm., M.Si.
apt. Humaira Fadhilah, M.Farm | apt. Delisma Marsauli Simorangkir, M.Si.
apt. Annisa Septyana Putri, M.Farm | apt. Supriadi, M.Farm
apt. Gina Aulia, M.Farm | apt. Suny Koswara Rahajeng., M.Farm.
Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS } Dr. apt. Dona Muin, S. Far., M. Si
apt. Rizky Yulion Putra, M.Farm | Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc

INTERAKSI OBAT

Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.SI.
Yos Banne, S.Si., M.Sc., Apt.
apt. Ani Anggriani, M.Si
apt. Evi Depiana Gultom, S.Farm., M.Si
Sri Handayani Gurning, S.Farm., M.Farm., Apt
apt. Christica Ilsanna Surbakti, M.Si
Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt
Apt. Yuni Andriani. S.Si. M.Si
apt. Rika Puspita Sari, S. Farm., M.Si.
apt. Humaira Fadhilah, M.Farm
apt. Delisma Marsauli Simorangkir, M.Si
apt. Annisa Septyana Putri, M.Farm
apt. Supriadi, M.Farm
apt. Gina Aulia, M.Farm
apt. Suny Koswara Rahajeng., M.Farm
Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS
Dr. apt. Dona Muin, S. Far., M. Si
apt. Rizky Yulion Putra, M.Farm
Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc

Editor

La Ode Alifariki, S.Kep., Ns., M.Kes



PROMISE
PROGRES ILMIAH KESEHATAN

INTERAKSI OBAT

Penulis:

Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.SI.
Yos Banne, S.Si., M.Sc., Apt.
apt. Ani Anggriani, M.Si
apt. Evi Depiana Gultom, S.Farm., M.Si
Sri Handayani Gurning, S.Farm., M.Farm., Apt
apt. Christica Ilsanna Surbakti, M.Si
Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt
Apt. Yuni Andriani, S.Si. M.Si
apt. Rika Puspita Sari, S. Farm., M.Si.
apt. Humaira Fadhilah, M.Farm
apt. Delisma Marsauli Simorangkir, M.Si
apt. Annisa Septyana Putri, M.Farm
apt. Supriadi, M.Farm
apt. Gina Aulia, M.Farm
apt. Suny Koswara Rahajeng., M.Farm
Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS
Dr. apt. Dona Muin, S. Far., M. Si
apt. Rizky Yulion Putra, M.Farm
Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc

ISBN : 978-634-04-1516-2

Editor Buku:

Heriviyatno Julika Siagian, S.Kep., Ns., MN

Cetakan Pertama : 2025

Diterbitkan Oleh :

Perkumpulan Pendidikan dan Pelatihan Tenaga Kesehatan
Progres Ilmiah Kesehatan

Jl. Kancil, Pelangi Residance, Poasia, Kota Kendari

+62 85145272116

Website: <https://promise.nchat.id>

E-mail: progresilmiahkesehatan@gmail.com

Anggota IKAPI: 011/SULTRA/2025

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian karya tulis ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga buku ini dapat tersusun. Buku ini diperuntukkan bagi Dosen, Praktisi, dan Mahasiswa Kesehatan sebagai bahan bacaan dan tambahan referensi.

Buku ini berjudul Interaksi Obat mencoba menyuguhkan dan mengemas beberapa hal penting konsep Interaksi Obat. Buku ini berisi tentang segala hal yang berkaitan dengan konsep Interaksi Obat serta konsep lainnya yang disusun oleh beberapa Dosen dari berbagai Perguruan Tinggi.

Buku ini dikemas secara praktis, tidak berbelit-belit dan langsung tepat pada sasaran. Selamat membaca.

Kendari, 28 Juli 2025

Penulis

DAFTAR ISI

1 Pengantar Interaksi Obat

Pendahuluan	1
Konsep Potensi Interaksi Obat	2

Klasifikasi Interaksi Obat 2

Pendahuluan	11
Interaksi Obat	11

3 Interaksi Farmasetik

Pendahuluan	22
Kategori Interaksi Farmasetik	23

Interaksi Farmakokinetik :Absorpsi 4

Pendahuluan	30
Kategori Interaksi Tahap Absorpsi	31

5 Interaksi Farmakokinetik: Distribusi

Pendahuluan	38
Interaksi Farmakokinetik Pada Proses Distribusi	38

Interaksi Obat – Metabolisme

6

Pendahuluan	46
Mekanisme Interaksi Obat	46

7

Interaksi Farmakokinetika: Ekskresi

Pendahuluan	55
Mekanime interaksi obat pada proses ekskresi	56

Interaksi Farmakodinamika: Sinergisme dan Antagonisme

8

Pendahuluan	61
Interaksi Farmakodinamika Obat	62

9

Interaksi Terkait Reseptor

Pendahuluan	74
Konsep Interaksi Obat-Reseptor	74

Variabilitas Respons Farmakodinamik

10

Variabilitas Respons Farmakodinamik	86
Faktor faktor Variabilitas Respon Farmakodinamik	87

11

Interaksi Obat dengan Makanan

Pendahuluan	95
Contoh Interaksi Obat dengan Makanan	101

Interaksi Obat dengan Alkohol dan Zat Adiktif

12

Pendahuluan	104
Interaksi Obat dengan Alkohol	106
Interaksi Obat dengan Zat Adiktif	109

13

Interaksi Obat dengan Suplemen dan Herbal

Pendahuluan	114
Interaksi Obat dengan Suplemen dan Herbal	115

Interaksi Obat pada Pasien Geriatri

14

Pendahuluan	138
Definisi Geriatri	139
Demografi Geriatri	139
Perubahan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Pada Geriatri	140
Interaksi Obat Pada Pasien Geriatri	146
Mencegah Interaksi Obat-obat Pada Pasien Geriatri	147

15

Interaksi Obat pada Pasien Anak dan Neonatus

Pendahuluan	151
Karakteristik Farmakokinetik dan Farmakodinamik pada Anak dan Neonatus	151
Pencegahan dan Manajemen Interaksi Obat	159

Interaksi Obat pada Pasien dengan Penyakit Hati dan Ginjal

16

Pendahuluan	164
Interaksi Obat pada Penyakit Gagal Ginjal dan Sirosis Hati	165

17

Interaksi Obat pada Polifarmasi

Pendahuluan	178
Interaksi Obat Pada Polifarmasi	178

Pemanfaatan Software dan Database Online untuk Kajian Interaksi Obat

18

Pendahuluan	185
Kategorisasi Software dan database untuk Kajian Interaksi Obat: Sistem CDSS dan Aplikasi Mobile/Web	186

19

Strategi Pencegahan dan Manajemen Interaksi Obat

Pendahuluan	195
Jenis Interaksi Obat	196
Solusi untuk mengatasi masalah Interaksi obat	196
Cara Mencegah Interaksi Obat	198

BAB 1

Pengantar Interaksi Obat

Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.SI.

A. Pendahuluan

Interaksi obat merupakan suatu modifikasi efek suatu obat oleh senyawa kimia lain baik berupa obat, komponen makanan, komponen herbal maupun senyawa lain atau senyawa lain yang berbeda yang berada bersamaan di dalam tubuh atau pada permukaan tubuh. Interaksi obat merupakan terjadinya perubahan efek suatu obat akibat adanya obat lain, obat tradisional, makanan, minuman atau akibat adanya zat kimia di lingkungan. Modifikasi efek dapat berupa peningkatan, pengurangan atau peniadaan efek obat. Demikian juga efek samping obat dapat berkurang, yang merupakan interaksi obat yang menguntungkan atau meningkat sehingga timbul efek toksik. Interaksi yang terjadi di luar tubuh disebut inkompatibilitas (tidak tercampurkan) misalnya pada penyimpanan atau pencampuran obat.

Pentingnya pengetahuan terkait interaksi obat akan membantu dokter atau farmasis untuk mengidentifikasi dan mencegah terjadinya interaksi obat pada pasien. Pengetahuan mengenai interaksi obat dapat mencegah morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan keamanan pasien.

Interaksi kelas obat dapat menyebabkan tiga jenis interaksi utama yaitu interaksi sinergis, antagonis dan efek aditif. Interaksi sinergis terjadi ketika dua atau lebih zat berinteraksi dan efek gabungannya lebih besar dari pada jumlah efek masing-masing zat jika bekerja sendiri. Interaksi antagonis terjadi ketika dua atau lebih zat berinteraksi dan efek gabungannya lebih kecil dari pada jumlah efek masing-masing

zat yang bekerja sendiri. Interaksi aditif terjadi ketika dua atau lebih zat berinteraksi dan efek gabungannya sama dengan jumlah efek masing-masing zat yang bekerja sendiri.

B. Konsep Potensi Interaksi Obat

Pembagian potensi interaksi obat dibagi menjadi tiga tingkatan yaitu mayor, moderat dan minor.

1. Interaksi mayor termasuk dalam kategori potensi efek yang sangat berbahaya dan dapat mengancam jiwa. Contohnya dapat menyebabkan gagal organ, perdarahan hebat atau bahkan kematian. Interaksi ini memerlukan penanganan medis segera dan perubahan terapi yang signifikan.
2. Interaksi moderat dapat menyebabkan perubahan kondisi klinis pasien, seperti peningkatan atau perubahan efek obat, efek samping yang lebih parah, atau perubahan parameter biokimia dalam tubuh. Meskipun tidak seberbahaya interaksi mayor, interaksi moderat tetap memerlukan pemantauan dan mungkin menentukan penyesuaian dosis.
3. Interaksi minor merupakan interaksi yang memiliki efek relatif kecil dan umumnya tidak memerlukan perubahan terapi. Efek samping yang mungkin terjadi biasanya ringan dan dapat diatasi dengan mudah. Interaksi minor seringkali tidak memerlukan perhatian khusus dari dokter dan apoteker.

Interaksi Farmakokinetika

Dikatakan interaksi farmakokinetik terjadi pada perubahan derajat absorpsi, distribusi dan eliminasi (metabolisme dan ekskresi) suatu obat oleh obat lain. Interaksi farmakokinetik pada umumnya terdeteksi pada perubahan satu atau lebih parameter kinetik seperti kadar puncak dalam plasma, AUC (*Area Under The Concentration-Time Curve*), waktu paruh, jumlah obat yang diekskresikan dan lain-lain, sehingga kadar obat dalam darah dapat meningkat atau menurun.

Peningkatan konsentrasi obat dalam darah yang drastis dapat membahayakan karena obat yang mencapai reseptor akan naik. Sebaliknya, konsentrasi obat turun maka jumlah obat yang mencapai reseptor akan menurun, sehingga efek obat lebih kecil atau bahkan hilang sama sekali. Interaksi farmakokinetik

terutama harus diperhatikan untuk obat dengan indeks terapeutik yang rendah atau untuk obat yang memiliki kurva hubungan dosis dan respons yang curam, sehingga peningkatan sedikit dosis menimbulkan peningkatan efek yang besar yang dapat membahayakan. Contoh obat pada kelompok ini yaitu antirombosis, antiaritmia, antiepilepsi, litium, antineoplastik dan immunosupresan.

1. Perubahan Absorpsi

Interaksi yang terjadi karena perubahan absorpsi sering terjadi dalam saluran cerna. Interaksi obat pada saluran cerna dapat terjadi melalui beberapa mekanisme kerja yang berpengaruh pada aliran darah, motilitas usus, pH saluran cerna, kelarutan obat, metabolisme dalam saluran cerna, flora usus atau flora mukosa. Beberapa contoh interaksi yang sering mengubah absorpsi yaitu (a) pembentukan kompleks khelat tetrasiklin atau siprofloksasin dengan kation valensi 2 dan menurunkan absorpsi tetrasiklin atau siprofloksasin; (b) adsorpsi linkomisin oleh kaolin-pektin akan menurunkan absorpsi linkomisin; (c) adsorpsi obat oleh penukar ion akan menurunkan absorpsi pada kolestiramin yang mengadsorpsi warfarin; (d) peningkatan pada adsorpsi digoksin atau penurunan efikasi estrogen dalam kontrasepsi oral setelah pemberian antibiotik yang mengubah flora normal dalam saluran cerna; (e) atropin dan opiat menghambat pengosongan lambung sehingga absorpsi obat lain yang digunakan bersamaan tertunda, sebaliknya metoklopramid mempercepat pengosongan lambung yang menyebabkan absorpsi obat lain lebih cepat; (f) sebagai tambahan obat dapat diekskresikan kembali dalam saluran cerna oleh p-glikoprotein suatu produk dari gen resistensi ganda terhadap obat yang menurunkan konsentrasi obat intraseluler oleh pompa efluks obat yang tergantung ATP. Banyak obat yang potensial sebagai substrat untuk P-glikoprotein dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi substrat P-glikoprotein dalam plasma, seperti pada St. John's Wort and Yohimbin menginduksi P-glikoprotein sehingga kadar dalam saluran cerna meningkat. Dengan demikian, p-glikoprotein terlibat dalam interaksi banyak obat oral yang merupakan substrat untuk p-

glikoprotein yang dapat diekskresi kembali ke saluran cerna oleh p-glikoprotein. Konsentrasi p-glikoprotein dalam saluran cerna yang paling rendah dalam lambung dan paling tinggi dalam usus besar. Bila obat merupakan substrat p-glikoprotein pada saluran cerna, pemasukan dari usus halus tidak sempurna (menurunkan kadar obat). Pemberian bersamaan digoksin dengan rifampin dapat menurunkan konsentrasi plasma. Induksi p-glikoprotein intestinal oleh rifampin mengakibatkan sekresi kembali digoksin ke dalam saluran cerna oleh p-glikoprotein telah diimplikasi sebagai mekanisme utama terjadinya interaksi. Rifampin meningkatkan p-glikoprotein di saluran cerna 3-5 kali.

Mekanisme interaksi yang melibatkan absorpsi gastrointestinal dapat melalui beberapa cara, diantaranya secara langsung sebelum absorpsi, terjadi perubahan pH cairan gastrointestinal, penghambatan transport aktif gastrointestinal, adanya perubahan flora usus dan efek makanan. Interaksi yang terjadi secara langsung sebelum obat diabsorpsi misalnya pada antibiotik (tertasiklin, florokuinolon) dengan besi (Fe) dan niasin yang mengandung Al, Ca dan Mg yang membentuk senyawa khelat dan tidak larut sehingga antibiotik tidak diabsorpsi. Terjadinya perubahan pH cairan gastrointestinal, misalnya peningkatan pH karena adanya antasida, penghambat H₂ ataupun penghambat pompa proton akan menurunkan absorpsi basa lemah (misalnya ketokonazol, itrakonazol) dan akan meningkatkan absorpsi obat asam lemah (misalnya glibenklamid, glipizid, tolbutamid). Pengukuran pH cairan gastrointestinal akan menurunkan absorpsi antibiotik golongan sefalosporin seperti sefuroksim aksetil dan sefpodoksin proksetil.

Mekanisme interaksi melalui penghambatan transport aktif gastrointestinal misalnya pada jus anggur yang merupakan inhibitor protein transporter *uptake pump* di saluran cerna yang akan menurunkan bioavailabilitas beta bloker dan beberapa antihistamin (misalnya fexofenadin) jika diberikan bersama-sama. Pemberian digoksin bersama inhibitor transporter *effluks pump* p-glikoprotein

(ketokonazol, amiodaron, quinidin) akan meningkatkan kadar plasma digoksin sebesar 60-80% dan menyebabkan intoksikasi (blokade jantung derajat-3), menurunkan sekresi oleh sel tubulus ginjal proksimal.

Adanya perubahan flora usus, misalnya akibat penggunaan antibiotika berspektrum luas yang mensupresi flora usus dapat menyebabkan menurunnya konversi obat menjadi komponen aktif. Efek makanan terhadap absorpsi terlihat misalnya pada penurunan absorpsi penisilin, rifampisin, INH atau peningkatan absorpsi HCT, fenitoin, nitrofurantoin, halofantrin, albendazol, mebendazol karena pengaruh adanya makanan. Makanan juga dapat menurunkan mekanisme lintas pertama dari propranolol dan hidralazin sehingga bioavailabilitas obat tersebut meningkat dan makanan berlemak meningkatkan absorpsi obat yang sukar larut dalam air.

2. Perubahan Distribusi

Distribusi dipengaruhi oleh ikatan dengan protein dan ikatan dengan reseptor. Ikatan protein mengarah kepada jumlah obat yang mampu mengikat reseptor ditentukan oleh tahap absorpsi, metabolisme, ekskresi dan peningkatan ke reseptor inaktif dalam plasma (albumin), serta afinitas obat terhadap reseptor dan aktivitas interaksi obat. Yang perlu diperhatikan adalah obat-obat yang berikatan kuat dengan albumin plasma dan potensi pergeseran obat dan ikatannya dengan albumin oleh obat lain yang berikatan lebih kuat dengan albumin plasma. Mekanisme ini digunakan untuk menjelaskan berbagai macam interaksi seperti warfarin-fenilbutazon atau fenitoin-asam vaproat.

Pergeseran obat dari sisi ikatan inaktif (albumin) dapat meningkatkan konsentrasi serum obat bebas (inaktif) tanpa mengubah konsentrasi serum total. Namun, interaksi pergeseran ini secara klinis tidak penting karena cepatnya pencapaian kondisi baru yang stabil. Beberapa obat yang berikatan kuat dengan plasma juga memiliki sifat penghambat enzim. Oleh karena itu, mekanisme interaksi menjadi tidak jelas. Sisi ikatan selain albumin kadang-kadang penting dalam interaksi obat. Misalnya, kuinidin menggantikan digoksin dari sisi ikatannya pada otot skeletal

sehingga meingkatkan konsentrasi serum digoksin. Kuinidin yang mengubah ekskresi digoksin pada ginjal. Umumnya pergeseran obat dari reseptornya lebih merupakan efek farmakologis dari pada interaksi obat. Dengan demikian, beta bloker seperti propranolol dapat menggantikan beta agonis (seperti terbutalin) dari reseptor beta 2 dan meningkatkan kemungkinan serangan asma. Beta bloker dapat menghasilkan ketidakseimbangan dalam respon simpatomimetik seperti epinefrin. Pemblokiran reseptor beta dapat menyebabkan respon alfa yang berlebihan sehingga menimbulkan efek hipertensif.

Interaksi obat yang melibatkan proses distribusi akan bermakna klinis jika (a) obat indeks memiliki ikatan protein sebesar $\geq 85\%$ volume distribusi (V_d) obat $\leq 0,15$ l/kg dan memiliki batas keamanan sempit; (b) obat presipitan berikatan dengan albumin pada tempat ikatan (*binding site*) yang sama dengan obat indeks, serta kadarnya cukup tinggi untuk menempati dan menjenuhkan *binding site* nya. Misalnya pada fenilbutazon dapat menggeser warfarin (ikatan protein 99%, $V_d = 0,14$ l/kg) dan tolbutamid (ikatan protein 96%, $V_d = 0,12$ l/kg) sehingga kadar plasma warfarin dan tolbutamid bebas meningkat. Selain itu, fenilbutazon juga megghambat metabolisme warfarin dan tolbutamid.

3. Perubahan Metabolisme

Perubahan metabolisme mengarah kepada menghasilkan efek sistemik, dan kebanyakan obat harus mencapai transpor reseptor. Yang artinya obat harus dapat melintasi membran plasma lipid. Oleh karena itu sebagian besar obat harus larut dlaam lemak. Peran metabolisme adalah untuk mengubah senyawaaktif larut lemak menjadi zat inaktif larut air yang dapat secara efisien diekskresikan. Enzim yang terkonsentrasi di permukaan halus endotel sel hati (enzim mikrosomal hati), pertama-tama mengoksidasi, mendemetilasi atau menghidrolisasi obat (fase satu atau fase asintesis). Kemudian molekul larut air berukuran besar (misalnya asam glukoronat dan sulfat) melekat pada obat untuk membentuk metabolit inaktif larut air. Kelompok enzim mikrosomal hati yang penting yaitu isoenzim sitokrom P450. Enzim ini bertanggung jawab dalam

pengoksidasian berbagai obat seperti warfarin, fenitoin, kuinidin, tolbutamid dan siklosporin. Aktivitas enzim ini juga dapat diinduksi oleh obat lain. Sejumlah obat telah diidentifikasi sebagai substrat, inhibitor dan inducer metabolisme oleh enzim CYP.

Obat yang menghambat isoenzim CYP dapat menurunkan metabolisme sehingga meningkatkan konsentrasi serum obat yang merupakan substrat untuk isoenzim tersebut. Sebagai contoh propafenon menghambat CYP2D6 dan telah tercatat menurunkan metabolisme metoprolol (beta bloker) yang dimetabolisme oleh isoenzim CYP2D6. Sebaliknya, obat yang menginduksi isoenzim CYP dapat meningkatkan metabolisme sehingga menurunkan konsentrasi serum obat yang merupakan substrat untuk isoenzim tersebut. Sebagai contoh karbamazepin menginduksi CYP2C9 dan telah dilaporkan meningkatkan metabolisme dan menurunkan serum fenitoin.

Induktor atau zat yang menginduksi enzim pemetabolis (CYP) akan meningkatkan sintesis enzim tersebut. Interaksi induktor CYP dengan substratnya menyebabkan laju kecepatan metabolisme obat (substrat) meningkat sehingga kadarnya menurun dan efikasi obat akan menurun atau sebaliknya, induksi CYP menyebabkan meningkatnya pembentukan metabolit yang bersifat reaktif sehingga memungkinkan timbulnya resiko toksik. Misalnya pada kontrasepsi oral (hormon estradiol) dengan adanya induktor enzim seperti rifampisin, doksameton, menyebabkan kadar estradiol menurun sehingga efikasi kontrasepsi oral menurun. Contoh lain pada asetaminofen (parasetamol) yang merupakan substrat CYP2E1 dengan adanya induktor enzim seperti etanol, INH, fenobarbital yang diberikan secara terus-menerus (kronik) menyebabkan peningkatan metabolisme asetaminofen menjadi metabolit reaktif sehingga meningkatkan resiko terjadinya hepatotoksitas.

4. Perubahan Ekskresi

Interaksi yang melibatkan perubahan ekskresi umumnya melibatkan pergeseran transpor aktif dalam tubulus (misalnya probenesid-penisilin, metotreksat-NSAID, kuinidin-digoksin)

atau mengubah pH dalam transpor pasif asam lemah atau basa lemah. Pada kasus belakangan, perubahan pH urin tampaknya secara klinis berpengaruh terhadap ekskresi obat yang relatif sedikit, termasuk fenobarbital, salisilat, flekainid, kuinidin dan amfetamin. Perubahan jumlah natrium ke ginjal misalnya penggunaan diuretik.

Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik merupakan interaksi yang menyebabkan perubahan efek obat, baik akibat menduduki reseptor yang sama maupun diakibatkan reaksi tidak langsung yang melibatkan mekanisme fisiologis tubuh. Interaksi farmakodinamik dapat melalui mekanisme aditif atau sumatif ataupun antagonis atau opositif. Efek aditif dapat terjadi ketika penggunaan kedua obat saling meningkatkan efek satu sama lain, hal ini bisa diakibatkan oleh efek farmakologis yang sama. Akibatnya efek aditif terjadi pada efek terapeutik utama ataupun meningkatkan efek sampingnya. Contoh pada penggunaan dua obat yang sama bersifat nefrotoksik akan meningkatkan risiko nefrotoksitas. Interaksi farmakodinamik dengan mekanisme antagonis atau berlawanan membuat kedua obat yang digunakan bersamaan saling meniadakan efek atau menurunkan efek satu sama lain sehingga obat menjadi kurang efektif dan tujuan terapi menjadi tidak tercapai. Misalnya pada penggunaan metotreksat bersamaan dengan asam folat. Metotreksat yang bekerja sebagai antagonis asam folat dapat menurunkan aktivitasnya bila digunakan bersamaan dengan asam folat.

Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasetik atau disebut juga inkompatibilitas farmasetik bersifat langsung dan dapat secara fisik atau kimiawi, misalnya terjadi presipitasi, perubahan warna, tidak terdeteksi (*invisible*) yang selanjutnya menyebabkan obat menjadi tidak aktif. Misalnya interaksi karbenisilin dengan gentamisin terjadi inaktivasi, fenitoin dengan larutan dekstrosa 5% terjadi presipitasi, anfoterisin B dengan larutan NaCl fisiologik terjadi presipitasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, O., dan Fitriyaningsih. (2022). Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Peresepan Pasien Rawat Jalan di Apotek X Jambi. *E-SEHAD*. 1(1): 1-10.
- Herdaningsih, S., Inderiyani., Fauzan, S. (2023). Potensi Interaksi Obat Pada Resep Poliklinik Penyakit Dalam di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soeroso Pontianak. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*. 10(2): 147-158.
- Giwati, R. (2020). Inetarski Obat dan Beberapa Implikasinya. *Artikel Media Litbang Kesehatan* 18(4): 175-184.
- Nego, M.A., dan Gayatri, A. (2023). Potensi Interaksi Obat Tersering Pada Pasien Sakit Kritis. *J. Indon Med AssOc*. 73(4): 207-212.
- Ranti, I. (2022). Interaksi Herbal-Obat-Makanan. Departemen Farmakologi dan Terapi. Yogyakarta: FKIK. UMY.
- Rahayu, F.P., Susilawati, Y. (2023). Identifikasi Interaksi Obat Pada Resep Tentang Gangguan Pernapasan di Bulan Februari 2023 di Apotek Kota Bandung. *Farmaka*. 21(3): 298-306.
- Rochjana, A.U.H., Jufri, M., Andrajati, R., dan Sartika, R.A.D. (2019). Maslaah Farmasetika dan Interaksi Obat Pada Resep Racikan Pasien Pediatri: Studi Retrospektif Pada Salah Satu Rumah Sakit di Kabupaten Bogor. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 8(1): 20-30.
- Sari, Y.O., Lusia, D.A., Almasdy, D. (2023). Kajian Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan dengan Polifarmasi di RSUD Hamba Batang Hari Tahun 2020. *Menara Ilmu: Jurnal Penelitian dan Kajian Ilmiah*. 17(1): 71-82.
- Sinjal, J., Wiyono, W., dan Mpila, D. (2018). Identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) Pada Pasien *Congestive Heart Failure* (Chf) Di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R.D. Kandon Manado. *PHARMACON: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 7(4): 235-242.

BIODATA PENULIS

Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si., lahir di Medan, 10 Mei 1987. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, S2 dan S3 di Program Magister dan Doktor Ilmu Farmasi Universitas Sumatera Utara. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Fakultas Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua.

BAB 2

Klasifikasi Interaksi Obat

* Yos Banne, S.Si., M.Sc., Apt. *

A. Pendahuluan

Berbagai intervensi medis telah dilakukan sebagai upaya untuk menjaga kesehatan dan mengobati penyakit, salah satunya dengan menggunakan obat-obatan. Mekanisme kerja obat-obatan merupakan hal yang kompleks dan mempengaruhi proses biologi dalam tubuh. Berbagai zat dan proses, baik dari dalam maupun luar tubuh saling berinteraksi dan akan menentukan hasil pengobatan.

Interaksi obat merupakan salah satu poin penting dalam dalam bidang farmasi karena berpotensi mempengaruhi efektivitas terapi, peningkatan toksisitas dan efek samping yang tidak diharapkan, dan menyebabkan ketidak patuhan penggunaan obat oleh pasien (Agustin & Fitrianiingsih, 2020). Dengan mengetahui interaksi obat maka dapat membantu mengidentifikasi dan mengantisipasi terjadinya interaksi obat, sehingga dapat mencegah morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan keamanan pasien (Rahayu & Susilawati, 2023; Fadholah dkk, 2021).

B. Interaksi Obat

1. Pengertian Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan efek suatu obat yang dihasilkan bila dua obat atau lebih berinteraksi dan dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan (Yasin dkk, 2005). Interaksi ini mencakup berbagai jenis interaksi, baik itu interaksi antara obat-obatan yang diresepkan oleh dokter maupun interaksi antara obat-obatan dengan

suplemen, herbal, makanan, atau minuman tertentu (Gitawati, 2008; Kurniawati, 2021).

2. Klasifikasi Interaksi Obat

Beberapa pustaka mengklasifikasikan interaksi obat berdasarkan mekanisme (farmakokinetika dan farmakodinamika), serta interaksi dengan bahan makanan/minuman. Beberapa interaksi obat merupakan kombinasi dari lebih dari satu mekanisme (Fradgley, 2003).

a. Berdasarkan Mekanisme

Interaksi obat dapat menghasilkan efek/interaksi obat yang dikehendaki (*Desireable Drug Interactions*) maupun efek yang tidak dikehendaki (*Undesireable/ Adverse Drug Interactions/ ADIs*) (Gitawati R., 2008). Terdapat beberapa interaksi obat berdasarkan mekanismenya, yaitu: interaksi farmakokinetika, farmakodinamika, dan farmaseutikal.

1) Interaksi Farmakokinetika

Interaksi farmakokinetika adalah interaksi yang terjadi pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat yang dapat meningkatkan atau menurunkan kadar obat dalam plasma. Interaksi farmakinetika tidak bisa diprediksi walaupun terhadap obat dengan kelas terapi yang sama karena adanya perbedaan profil farmakokinetika masing-masing (Gitawati R., 2008).

a) Absorpsi : interaksi beberapa obat dapat mengganggu atau mempengaruhi penyerapan obat lainnya dalam saluran cerna. Interaksi dapat terjadi secara langsung, terjadinya perubahan pH cairan gastrointestinal, penghambatan transport aktif, dan adanya perubahan flora usus. Contohnya : antasida yang mengandung Al, Ca dan Mg dapat menghambat absorpsi antibiotik; peningkatan pH karena obat H₂-inhibitor akan menurunkan absorpsi obat basa lemah (seperti ketokonazol) dan antibiotika golongan sefalosporin namun

- meningkatkan absorpsi obat asam lemah (seperti glibenklamid).
- b) Distribusi : interaksi obat pada proses distribusi terjadi karena pergeseran ikatan protein plasma. Obat-obatan akan berkompetisi untuk berikatan dengan protein plasma sehingga mempengaruhi konsentrasi obat bebas dalam darah. Contohnya : warfarin dan tolbutamide dapat digantikan dari ikatan plasma oleh fenilbutazon.
 - c) Metabolisme : mekanisme interaksi dapat berupa penghambatan/inhibisi metabolisme, induksi metabolisme, dan perubahan aliran darah hepatic. Induksi enzim akan meningkatkan kecepatan metabolisme obat lain sehingga kadar dan efektivitasnya akan menurun, atau sebaliknya dapat meningkatkan pembentukan hasil metabolisme yang berisiko toksik. Penghambatan enzim akan meningkatkan kadar obat lain sehingga risiko toksisitas atau efek samping yang tidak dikehendaki akan meningkat. Obat-obat yang mempengaruhi enzim metabolisme seperti CYP450 dapat meningkatkan atau menurunkan metabolisme obat lain. Contohnya : penggunaan rifampisin yang dapat menginduksi enzim CYP3A4, mengurangi kadar plasma kontrasepsi oral dan meningkatkan risiko kegagalan kontrasepsi.
 - d) Ekskresi : interaksi obat dapat terjadi pada proses ekskresi melalui empedu dan tubuli ginjal, atau akibat perubahan pH urin sehingga ekskresi obat menjadi lebih cepat atau lebih lambat. Kompetisi antara obat dan metabolit obat yang mempunyai sistem transport yang sama akan menyebabkan gangguan ekskresi melalui empedu dan tubuli ginjal terutama untuk obat yang bersifat asam dan metabolit yang juga bersifat asam. Contohnya :

fenilbutazon menghambat sekresi furosemide melalui ginjal sehingga efek diuretiknya menurun, probenesid dapat mengurangi ekskresi penisilin sehingga memperpanjang efek terapinya.

2) Interaksi Farmakodinamika

Interaksi farmakodinamik terjadi ketika dua obat mempengaruhi efek farmakologis satu sama lain pada tingkat reseptor atau sistem yang sama. Interaksi farmakodinamika sifatnya dapat diprediksi. Terdapat beberapa jenis interaksi farmakodinamika, yaitu: aditif, sinergis, potensiasi, dan antagonis (Gitawati R., 2008; Gaynor & Muir, 2015).

- a) Aditif : adalah efek yang dihasilkan dari penggunaan dua macam obat atau lebih yang mempunyai khasiat yang sama dan menghasilkan efek yang sama dengan jumlah dari efek masing-masing obat jika diberikan secara individu. Contohnya : kombinasi parasetamol dan aspirin sebagai analgetik.
- b) Sinergis atau *supra-additive* : adalah efek yang dihasilkan dari penggunaan dua macam obat atau lebih yang mempunyai khasiat yang sama dan menghasilkan efek yang lebih besar dibandingkan dengan penggunaan individu masing-masing obat. Contohnya : kombinasi obat antihipertensi golongan diuretik dan ACE-inhibitor, kombinasi NSAID dengan analgetik golongan opioid, atau kombinasi obat antibiotik.
- c) Potensiasi : adalah efek yang dihasilkan dari penggunaan dua macam atau lebih obat dimana satu obat tidak memiliki efek sendiri, namun menyebabkan peningkatan efek obat lainnya. Contoh : diazepam meningkatkan efek analgetik opioid.
- d) Antagonis : adalah efek yang dihasilkan dari penggunaan dua macam atau lebih obat dimana salah satu obat mengurangi atau menghambat

aksi obat lainnya sehingga efek terapi yang dihasilkan menurun. Antagonis dapat bekerja secara kompetitif dan non-kompetitif. Contoh : obat-obatan antagonis H₂ pada pengobatan asam lambung, dan antagonis opioid untuk mengatasi overdosis opioid.

3) Interaksi Farmaseutikal

Interaksi farmaseutikal adalah interaksi yang terjadi di luar tubuh sebelum obat diberikan kepada pasien. Fenomena ini biasanya terjadi saat proses pencampuran atau selama penyimpanan. Interaksi farmaseutikal dapat terjadi secara fisik maupun kimiawi yang diamati berupa perubahan warna, pengendapan, maupun tidak terdeteksi. Ketidaktercampuran (inkompatibilitas) obat ini dapat menyebabkan penurunan efektivitas dan inaktivasi obat. Contohnya : terjadinya pengendapan saat mencampurkan fenitoin dengan larutan dekstrosa, dan amfoterisin B dengan larutan NaCl fisiologis (Gitawati R., 2008; Hansten & Horn, 2021).

b. Berdasarkan Signifikansi Klinis

Klasifikasi ini menunjukkan tingkat keparahan berdasarkan dampaknya kepada pasien. Berdasarkan level signifikansi klinis, interaksi obat diklasifikasikan sebagai interaksi mayor, moderat, dan minor (Agustin & Fitrianingsih, 2020).

1) Interaksi Mayor

Adalah potensi berbahaya dari interaksi yang dapat menyebabkan risiko yang sangat serius bagi pasien, seperti efek samping atau kerusakan organ yang dapat membahayakan nyawa pasien, oleh karena itu perlu dilakukan intervensi/monitoring.

2) Interaksi Moderat

Adalah interaksi yang dapat terjadi sehingga meningkatkan efek samping obat dan dapat menyebabkan perubahan status klinis pasien, namun tidak selalu membahayakan nyawa.

3) Interaksi Minor

Adalah interaksi yang mungkin terjadi namun dampaknya tidak terlalu signifikan dan dapat dianggap tidak berbahaya sehingga tidak memerlukan perubahan terapi.

c. Tipe Interaksi Obat

Menurut Hussar (2007), tipe interaksi obat dibedakan menjadi tiga macam, yaitu :

- 1) *Duplication*, yaitu jika dua macam obat yang mempunyai efek yang sama diberikan, maka kemungkinan terjadi peningkatan efek samping.
- 2) *Opposition*, yaitu jika dua macam obat yang mempunyai efek yang berlawanan diberikan bersamaan, maka dapat menurunkan efektivitas salah satu obat atau bahkan keduanya.
- 3) *Alteration*, yaitu kemungkinan suatu obat diubah melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi oleh obat lainnya.

d. Interaksi obat dengan makanan/minuman

Pengaruh makanan/minuman terhadap obat dapat berupa penurunan efektivitas obat, peningkatan atau penurunan efek samping obat, serta timbulnya efek samping baru. Beberapa jenis minuman dapat berinteraksi dengan obat. Contohnya : jus jeruk bali dapat menghambat enzim dalam saluran cerna yang memetabolisme obat sehingga meningkatkan resiko efek samping, kandungan kafein dalam kopi dan teh dapat mempengaruhi metabolisme obat dan meningkatkan kadar obat dalam darah, kandungan kalsium dalam susu dapat menghambat penyerapan obat-obatan antibiotika. Interaksi antara obat dengan makanan/minuman dapat dihindari dengan pengaturan waktu minum obat dan makanan yang dikonsumsi (Choi & Chang, 2017; Balayneh & Fantahun, 2020; Drug Office, 2020). Contoh interaksi obat dan makanan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Contoh Interaksi Obat Dengan Makanan

No.	Jenis Obat	Jenis Makanan	Hasil Interaksi
1.	Penisilin, Tetrasiklin, Eritromisin, Fenitoin, Digoksin	Makanan	Absorpsi obat menurun
2.	Griseofulvin	Makanan tinggi lemak	Absorpsi obat meningkat
3.	Spironolakton	Makanan tinggi kalium (pisang, tomat, kentang)	Dapat menyebabkan hiperkalemia
4.	Golongan Monoamin Oksidase Inhibitor (Phenelzine, Tranylcipromine, Isocarboxazid, & Procarbazine)	Makanan mengandung tiramin (keju, anggur, ragi)	Krisis hipertensi (peningkatan tekanan darah $\geq 180/120$ mmHg)
5.	Warfarin	Makanan yang mengandung vitamin K (sayur berdaun hijau, tomat, the hijau)	Aktivitas antikoagulan menurun
6.	Levodopa	Makanan yang mengandung vitamin B6 (alpukat, kentang, tuna)	Menurunkan dopamine darah dan efek antiparkinson

Sumber : Instagram BPOM RI, 2023

e. Interaksi obat dengan alkohol

Obat dapat berinteraksi dengan alkohol dan dapat menyebabkan efek samping mulai dari ringan sampai berat, bahkan kematian. Jenis interaksi dapat berupa :

- 1) Perubahan metabolisme obat : mempercepat atau memperlambat metabolisme yang mempengaruhi kadar obat dalam darah serta efektivitas obat.
- 2) Perubahan efek obat : meningkatkan atau menurunkan efek obat, baik efek terapi maupun efek samping.
- 3) Peningkatan resiko efek samping : beberapa jenis obat seperti opioid jika dikonsumsi bersamaan

dengan alcohol dapat menyebabkan efek samping yang berbahaya bahkan sampai kematian.

Beberapa jenis obat yang dapat berinteraksi dengan alcohol antara lain : golongan obat psikotropika (dapat menyebabkan cedera, overdosis, gangguan memori), golongan opioid (dapat menyebabkan penekanan pernapasan dan overdosis), analgetika NSAID dan parasetamol (dapat menyebabkan kerusakan hati dan pendarahan gastrointestinal), obat antikoagulan dan kardiovaskular (dapat menyebabkan resiko pendarahan, peningkatan kadar alcohol dalam darah, dan penurunan tekanan darah), obat antimikroba (dapat menyebabkan penurunan efektivitas, toksisitas hati, dan reaksi pembilasan) (White A., 2025)

f. Interaksi obat dengan suplemen

Interaksi obat dengan suplemen terjadi ketika konsumsi obat dan suplemen dilakukan secara bersamaan. Suplemen dapat berupa vitamin, mineral atau herbal yang digunakan untuk meningkatkan kesehatan atau kebugaran. Jenis interaksi dapat terjadi secara farmakodinamik dan farmakokinetik. Beberapa suplemen herbal dengan resiko interaksi obat yang rendah antara lain *black cohosh*, *cranberry*, *ginkgo*, *American ginseng*, *valerian*, bawang putih, dan kurkumin. Sedangkan suplemen herbal dengan resiko interaksi obat yang tinggi antara lain *goldenseal* dan *St. Jhon's wort* (Asher dkk., 2017; Rippey P., 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, O.A. dan Fitriyaningsih. (2020). Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Peresepan Pasien Rawat Jalan Di Apotek X Jambi. *e-SEHAD*, 1(1): 01-10.
- Anonim. (2020). *Drug Interactions with Foods and Beverages*. https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/consumer/news_informations/knowledge_on_medicines/food_drug_interaction.html
- Asher, G.N., Corbett, A.H., Hawke, R.L. (2017). Common Herbal Dietary Supplement– Drug Interactions. *American Family Physician*. 96(2): 101-107.
- Belayneh, A. and Fantahun, M. (2020). The Effect of Cofee on Pharmacokinetic Properties of Drugs: A Review. *Biomed Res Int*. Vol. 2020: 7909703
- BPOM RI. (2023). *Cermati Obatmu, Apakah Ada Interaksi Dengan Makananmu?* https://www.instagram.com/p/CoFMVR5PDdu/?img_index=1
- Choi, J.H. and Chang, M.K. (2017). Food and Drugs Interactions. *J. Lifesytyle Med*. 7(1): 1-9
- Fadholah, A., Aulia Safitri, D., Saptarina, N. (2021). Evaluasi Drug Related Problems (DRPs) Pengobatan Pencernaan dan Pernapasan Pasien Stroke di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten Periode 2018. *PHARMASIPHA : Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*. 5(2): 57-62.
- Fradgley, S. (2003). *Interaksi Obat dalam Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Jakarta (ID): PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
- Gaynor, J.S. and Muir, W.W. (2015). *Handbook of Veterinary Pain Management*. 3rd Edition. USA: Mosby Elsevier Inc.
- Gitawati, R. (2008). Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya. *Media Litbang Kesehatan*. XVIII(4): 175-184.
- Hansten, P. D. and John R. H. (2014). *Drug Interactions Analysis and Management 2014*. USA : Wolters Kluwer Helath Inc.
- Hussar, D.A. (2007). Drug Interactions. *Clinical Toxicology*. 9(1): 107-118.
- Kurniati, F., Yasin, N.M., Dina, A., Atana, S., Hakim, S.N. (2021). Kajian Adverse Drug Reactions Terkait Interaksi Obat di

- Bangsar Rawat Inap Rumah Sakit Akademik UGM. *JMPF*. 10(4) : 297-308.
- Rahayu, F.P. dan Susilawati, Y. (2023). Identifikasi Interaksi Obat Pada Resep Tentang Gangguan Pernapasan Di Bulan Februari 2023 Di Apotek Kota Bandung. *Farmaka*. 21(3): 298-306.
- Rippey, P. (2022). *Drug-Nutrient Interactions and Drug-Supplement Interactions*. <https://familydoctor.org/drug-nutrient-interactions-and-drug-supplement-interactions/#:~:text=Suplemen%20dapat%20memengaruhi%20cara%20kerja,yang%20digunakan%20untuk%20mengobati%20depresi>.
- White, A. (2025). *Alcohol-Medication Interactions: Potentially Dangerous Mixes*. www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes#:~:text=lebih%20per%20minggu,-Jenis%20interaksi%20alkohol%20dan%20obat-obatan,berinteraksi%20dalam%20tiga%20cara%20utama:&text=Alkohol%20dapat%20mengubah%20metabolisme%20obat,menurunkan%20efek%20obat%20pada%20tubuh.
- Yasin, M.N. (2005). *Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Koengestif di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2005*. Skripsi. UGM.

BIODATA PENULIS

Yos Banne, S.Si., M.Sc., Apt. lahir di Makassar, pada 3 November 1974. Menyelesaikan pendidikan S1 dan profesi Apoteker di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin, dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Manado.

BAB 3

Interaksi Farmasetik

apt. Ani Anggriani, M.Si

A. Pendahuluan

Interaksi obat adalah salah satu permasalahan utama bagi pasien yang menerima terapi polifarmasi. Interaksi obat terjadi Ketika aktivitas kerja dari dua obat atau lebih saling tumpang tindih, sehingga efek satu obat akan mempengaruhi obat lainnya. Interaksi obat dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme yaitu interaksi secara farmasetik atau dapat disebut inkompatibilitas, interaksi secara farmakokinetik (perubahan dalam pengiriman obat ke tempat kerjanya) dan interaksi secara farmakodinamik (modifikasi dari respons target obat) (Naeli & Rano, 2018).

Interaksi obat terjadi dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, hal ini bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan suatu obat berubah, modifikasi efek suatu obat yang diberikan bersamaan dengan bisa meningkatkan atau mengurangi aktivitas atau menghasilkan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya. Interaksi yang menyangkut obat-obat yang biasa digunakan atau yang sering diberikan bersama tentu lebih penting daripada obat yang jarang dipakai. Insiden interaksi obat yang penting dalam klinik sukar diperkirakan karena pendokumentasiannya yang kurang, seringkali lolos dari pengamatan terjadinya interaksi obat, sehingga interaksi obat berupa peningkatan toksisitas seringkali dianggap sebagai reaksi idiosinkrasi terhadap salah satu obat, sedangkan interaksi berupa penurunan efektivitas seringkali diduga akibat bertambahnya keparahan

penyakit, selain itu terlalu banyak obat yang saling berinteraksi sehingga sulit untuk diingat dan kejadian interaksi dipengaruhi oleh variasi individual diantaranya pasien lanjut usia, penyakit tertentu seperti penyakit hati, gagal ginjal, dan penyakit jantung kongestif (Jayanti, 2020).

Interaksi farmasetik atau inkompabilitas merupakan interaksi yang terjadi karena adanya perubahan atau reaksi fisika dan kimia antara dua obat atau lebih yang dapat dikenal atau dilihat, yang berlangsung di luar tubuh dan mengakibatkan aktivitas farmakologi obat tersebut hilang atau berubah, interaksi ini adalah interaksi fisiko kimia yang terjadi pada saat obat diformulasikan atau disiapkan sebelum obat digunakan oleh penderita. Inkompabilitas merupakan suatu kejadian obat yang tidak tercampurkan secara fisika maupun kimia dan berakibat pada hilangnya potensi, meningkatnya toksisitas atau efek samping yang lain. Inkompabilitas obat dapat terjadi sebelum obat mencapai pasien yang dihasilkan dari reaksi fisikokimia antara beberapa obat, antara obat dengan pelarut atau dengan peralatan yang digunakan (Jayanti, 2020; Rochjana et al., 2019).

Interaksi farmasetik atau inkompabilitas merupakan interaksi yang terjadi karena adanya perubahan atau reaksi fisika dan kimia antara dua obat atau lebih yang dapat dilihat, yang berlangsung di luar tubuh dan mengakibatkan aktivitas farmakologik obat tersebut hilang atau berubah. Interaksi ini adalah interaksi fisiko kimia yang terjadi pada saat obat diformulasikan atau disiapkan sebelum obat digunakan oleh penderita (Jayanti, 2020; Rochjana et al., 2019).

B. Kategori Interaksi Farmasetik

1. Inkompabilitas fisik

a. Pengertian

Inkompabilitas fisik terjadi ketika terjadi perubahan fisik saat dua zat dicampur, yang dapat berupa presipitasi (endapan), kekeruhan, perubahan warna, pelarutan yang buruk, atau perubahan tekstur. Perubahan ini tidak melibatkan perubahan kimia pada

struktur molekul, tetapi dapat mengganggu stabilitas sediaan dan keamanan pemberian.

b. Mekanisme

Proses ini terjadi saat dua zat dicampur dalam bentuk larutan tidak homogen, ion-ion atau molekul yang sebelumnya larut saling bereaksi secara fisik sehingga membentuk endapan atau presipitat. Contohnya adalah pembentukan endapan kalsium fosfat ketika larutan yang mengandung kalsium dicampur dengan larutan fosfat.

c. Contoh

- 1) Pembentukan endapan kalsium fosfat ketika larutan yang mengandung kalsium dicampur dengan larutan fosfat.
- 2) Terjadi pengendapan keras saat mencampurkan larutan obat yang mengandung kalsium dengan larutan natrium fosfat.
- 3) Campuran antibiotik aminoglikosida dengan larutan yang mengandung bismut menyebabkan pembentukan endapan.
- 4) Warna berubah menjadi coklat saat mencampur larutan tertentu yang mengandung zat besi dengan larutan lain.

d. Dampak

Dapat menyumbat kateter, mengubah dosis efektif obat yang tersedia, atau menimbulkan efek samping akibat partikel padat

2. Inkompatibilitas kimia

a. Pengertian

Inkompatibilitas Kimia yaitu perubahan-perubahan yang terjadi pada waktu pencampuran obat yang disebabkan oleh berlangsungnya reaksi kimia

b. Mekanisme

Terjadi reaksi kimia yang mengubah struktur molekul obat, menyebabkan inaktivasi atau toksisitas. Reaksi yang sering terjadi adalah hidrolisis (pemecahan ikatan

kimia dengan air), oksidasi (reaksi dengan oksigen atau ion logam), reduksi, dan reaksi redoks lainnya. Reaksi kimia antara dua atau lebih zat yang menyebabkan perubahan kimiawi pada zat tersebut, yang biasanya meningkatkan degradasi atau inaktivasi obat. Ini dapat melibatkan reaksi hidrolisis, oksidasi, reduksi, atau reaksi antara gugus fungsi kimia.

c. Contoh

- 1) Terjadi proses hidrolisi ester atau amida dalam air sehingga obat menjadi tidak aktif
- 2) Terjadi oksidasi vitamin C (asam askorbat) dalam larutan yang mengandung ion logam berat
- 3) Terjadi proses reaksi redoks antara larutan peroksida dengan senyawa organik yang menghasilkan degradasi senyawa

d. Dampak

Menurunkan efektivitas obat, menimbulkan produk samping yang berbahaya, memperpendek umur simpan sediaan obat.

3. Inkompatibilitas farmasetik

a. Pengertian

Inkompatibilitas farmasetik terkait dengan perubahan sifat farmasetik sediaan obat, yang dapat mempengaruhi keamanan dan efektivitas obat saat diberikan. Ini bisa berupa perubahan bioavailabilitas, penurunan stabilitas sediaan, atau perubahan bentuk sediaan obat setelah di campur.

b. Mekanisme

Terjadi perubahan sifat larutan atau sediaan obat, misalnya perubahan pH menyebabkan perubahan kelarutan atau stabilitas obat, pembentukan kompleks dengan ekscipien yang mengurangi ketersediaan obat, perubahan viskositas atau ukuran partikel pada suspensi.

c. Contoh

- 1) Penurunan bioavailabilitas obat karena pembentukan kompleks tidak larut dengan eksipien lain
- 2) Perubahan pH yang signifikan saat mencampur dua larutan obat yang menyebabkan perubahan bentuk sediaan (misalnya pembentukan kristal)
- 3) Campuran dua obat suntik yang menyebabkan perubahan viskositas atau perubahan ukuran partikel dalam suspensi

d. Dampak

Mengubah laju pelepasan obat, mengurangi bioavailabilitas, atau mempengaruhi keamanan pemberian obat. (Allen & Ansel, 2013; Brayfield, 2017; Rowe et al., 2009).

Suatu obat jadi pada umumnya terdiri dari bahan obat berkhasiat dan bahan pembantu. Inkompatibilitas obat sering pula diakibatkan oleh bahan pembantu ini. Hal ini terjadikarena bahan pembantu yang digunakan dalam obat jarang dicantumkan pada etiket obat jadi (hanya diketahui oleh produsen saja). Akibatnya di luar pengetahuan dokter yang akan menggunakan obat, khususnya pada waktu dicampur dengan obat lain mungkin timbul kelainan-kelainan yang tidak diinginkan. Kiranya untuk ini dapat diberikan sebuah contoh kasus yang pernah terjadi. Propyl gallate (derivate phenol) merupakan bahan pembantu yang berfungsi sebagai zat antioksidan. Bahan ini sering ditambahkan ke dalam preparat-preparat yang mengandung bahan berkhasiat yang mudah teroksidasi, misalnya preparat oksitetrasiklin injeksi dan lain-lain. Bila preparat ini dicampur dengan preparat lain yang mengandung zat besi, maka akan terjadi reaksi kimia yaitu terbentuk senyawa baru (besiphenolat) dan tergantung dari kepekatanannya dapat berwarna biru sampai biru tua. Karenalarutan obat suntik semula berwarna kuning (oksitetrasiklin), maka larutan akhirnya akan nampak berwarna kehijauan. Peristiwa di atas bisa terjadi melalui pemakaian satu

jarum suntik yang sama untuk pengambilan dua jenis preparat secara beruntun. Berikut pencegahan interaksi farmasetik:

1. Obat intravena diberikan secara suntikan bolus
2. Hindari pemberian obat lewat cairan infus kecuali cairan glukosa dan salin
3. Hindari pencampuran obat dalam cairan infus atau jarum suntik
4. Baca petunjuk pemakaian obat dari brosur
5. Mencampur cairan infus dengan seksama dan diamati adanya perubahan. Tidak ada perubahan belum tentu tidak ada interaksi
6. Penyiapan larutan obat hanya kalau diperlukan
7. Bila lebih dari satu obat yang diberikan secara bersamaan, gunakan jalur infus yang berbeda kecuali yakin tidak ada interaksi
8. Jam pencampuran obat dalam cairan infus harus dicatat dalam label, dan ditulis kapan infus harus habis (Jayanti, 2020; Katzung, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L., & Ansel, H. C. (2013). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Brayfield, A. (2017). Martindale: the complete drug reference. In *Pharmaceutical Press* (39th ed.).
- Jayanti, I. (2020). *Interaksi Obat "Inetraksi Farmaseutik."* Skripsi Sarjana. Fakultas Farmasi. Universitas Indonesia Timur. Makassar.
- Katzung, B. G. (2020). *Basic & Clinical Pharmacology 15th edition* (15th ed.). McGraw-Hill Education.
- Naeli, F., & Rano, K. (2018). Risiko Peningkatan Efek Samping Terhadap Interaksi Obat Warfarin dengan Antibiotik. *Farmaka*, 16(2), 205–213.
- Rochjana, A. U. H., Jufri, M., Andrajati, R., & Sartika, R. A. D. (2019). Masalah Farmasetika dan Interaksi Obat pada Resep Racikan Pasien Pediatri: Studi Retrospektif pada Salah Satu Rumah Sakit di Kabupaten Bogor. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 8(1), 42–48. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.42>
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.

BIODATA PENULIS

Apt. Ani Anggriani, M.Si lahir di Bandung, pada 1 Juli 1981. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi (dulu STFB) Universitas Bhakti Kencana dan S2 di Fakultas Farmasi Institut Teknologi Bandung (ITB). Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana. E-mail penulis: ani.anggriani@bku.ac.id

BAB 4

Interaksi Farmakokinetik : Absorpsi

apt. Evi Depiana Gultom, S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Tempat pemberian obat adalah oral, kulit, paru, otot, dan lain-lain. Bioavaibilitas/ketersediaan hayati adalah fraksi obat yang diabsorpsi melalui jalur pemberian tertentu yang masuk ke sirkulasi sistemik. Bioavaibilitas diperoleh dari perbandingan kadar plasma (AUC) suatu obat pemberian peroral dengan kadar plasma (AUC) obat pemberian IV. Bioavaibilitas (F), dinyatakan dalam bentuk persentase (%). Obat dengan bioavaibilitas rendah harus diperhatikan jika terjadi interaksi dengan obat lain, karena akan mempengaruhi fraksi obat yang diabsorpsi semakin rendah.

Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lainnya sehingga meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia untuk menghasilkan efek farmakologisnya (BNF 58, 2009).

Interaksi obat merupakan fenomena penting dalam farmakokinetika yang dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanan terapi. Salah satu tahap utama dalam proses farmakokinetik yang rentan terhadap interaksi adalah **absorpsi**, yaitu proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam sirkulasi sistemik. Gangguan atau perubahan pada tahap ini dapat menyebabkan penurunan atau peningkatan konsentrasi obat dalam plasma, yang berdampak pada

respons farmakologis (Rowland & Tozer, 2011).

Interaksi obat pada tahap absorpsi dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, seperti perubahan pH lambung, pengikatan obat dalam saluran cerna, kompetisi terhadap transporter membran, dan perubahan motilitas gastrointestinal. Sebagai contoh, pemberian antasida dapat meningkatkan pH lambung dan mengganggu kelarutan serta absorpsi obat yang memerlukan lingkungan asam, seperti ketokonazol. Interaksi juga dapat terjadi jika dua obat saling membentuk kompleks tak larut, seperti antara tetrasiklin dengan kation logam (kalsium, magnesium, atau besi), yang menghambat penyerapan tetrasiklin (Winter, 2010; Brunton et al., 2018).

Pemahaman terhadap interaksi pada tahap absorpsi sangat penting dalam praktik klinis, terutama pada pasien yang menjalani terapi dengan banyak obat (polifarmasi), seperti lansia atau penderita penyakit kronis. Dengan mengenali potensi interaksi ini, apoteker dan tenaga kesehatan dapat melakukan intervensi yang tepat, seperti pengaturan waktu pemberian obat atau pemilihan alternatif terapi yang lebih aman (López-Muñoz et al., 2021).

B. Kategori Interaksi Tahap Absorpsi

1. Efek perubahan gastrointestinal

a. Pengertian

Efek perubahan pH gastrointestinal mengacu pada pengaruh tingkat keasaman atau kebasaan di saluran cerna terhadap proses absorpsi (penyerapan) obat ke dalam tubuh. pH lambung dan usus yang berubah akibat makanan, obat lain, atau kondisi fisiologis tertentu dapat memengaruhi kelarutan dan bentuk ionisasi obat, sehingga berdampak langsung pada efektivitas penyerapan obat tersebut.

b. Mekanisme

Sebagian besar obat diserap melalui membran mukosa saluran cerna dengan cara difusi pasif, di mana bentuk tidak terionisasi dan larut lemak (lipofilik) dari obat

lebih mudah menembus membran sel. Bentuk ionisasi obat dipengaruhi oleh nilai pKa obat dan pH lingkungan tempat obat berada. Jika pH lingkungan mendukung keberadaan obat dalam bentuk tidak terionisasi, maka absorpsi akan lebih optimal. Sebaliknya, jika pH berubah dan membuat obat berada dalam bentuk terionisasi, maka absorpsi menjadi terganggu. Formulasi obat, kelarutan dalam lemak, serta keberadaan makanan atau obat lain juga dapat memengaruhi proses ini.

c. Contoh

- 1) **Ketoconazole**, obat antijamur sistemik, memerlukan lingkungan asam untuk dapat larut dan diserap dengan baik. Dalam keadaan normal, pH lambung yang rendah (1-3) memungkinkan ketoconazole berada dalam bentuk yang larut dan siap diserap. Namun, bila pasien mengonsumsi obat yang meningkatkan pH lambung seperti antasida, penghambat H_2 (misalnya ranitidine), atau inhibitor pompa proton (seperti omeprazole), maka kelarutan dan absorpsi ketoconazole akan menurun secara signifikan. Akibatnya, efektivitas terapinya dapat terganggu.
- 2) **Asam salisilat** diserap lebih efektif di lambung yang bersifat asam. Pada pH lambung yang rendah (sekitar 1-3), sebagian besar asam salisilat berada dalam bentuk tidak terionisasi sehingga mudah diserap melalui mukosa lambung. Namun, bila pH lambung meningkat (misalnya karena penggunaan antasida atau obat penghambat pompa proton), maka absorpsi asam salisilat menurun karena lebih banyak berada dalam bentuk terionisasi (Stockley, 2008).

2. Adsorpsi, Khelasi, dan Mekanisme Pembentukan Kompleks

a. Pengertian

Adsorpsi, khelasi, dan pembentukan kompleks adalah bentuk interaksi fisikokimia di saluran cerna yang menyebabkan obat tidak terserap sempurna. Adsorpsi terjadi saat obat menempel pada permukaan zat lain (seperti arang aktif), sedangkan khelasi dan kompleksasi terjadi ketika obat berikatan dengan ion logam dan membentuk senyawa yang tidak larut.

b. Mekanisme

Obat yang berinteraksi dengan zat adsorben atau ion logam dapat kehilangan kelarutan dan tidak tersedia dalam bentuk aktif untuk diserap. Ini menyebabkan berkurangnya bioavailabilitas obat dan penurunan efek terapi.

c. Contoh

- 1) **ropantelin**, obat antikolinergik, memperlambat pengosongan lambung sehingga menurunkan penyerapan parasetamol (asetaminofen).
- 2) **Metoklopramid**, obat prokinetik, mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan absorpsi obat-obatan seperti parasetamol atau aspirin.

3. Perubahan Motilitas Gastrointestinal

a. Pengertian

Perubahan motilitas gastrointestinal adalah perubahan kecepatan pengosongan lambung dan pergerakan usus yang dapat memengaruhi absorpsi obat, karena sebagian besar obat diserap di bagian atas usus halus.

b. Mekanisme

Obat yang memperlambat pengosongan lambung akan memperlambat waktu obat mencapai tempat absorpsi, sedangkan obat yang mempercepat motilitas dapat memperpendek waktu kontak obat dengan mukosa usus, sehingga mengurangi penyerapannya.

c. Contoh

- 1) **Propantelin**, obat antikolinergik, memperlambat pengosongan lambung sehingga menurunkan penyerapan **parasetamol (asetaminofen)**.
- 2) **Metoklopramid**, obat prokinetik, mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan absorpsi obat-obatan seperti parasetamol atau aspirin.

4. Induksi atau Inhibisi Protein Transporter Obat

a. Pengertian

Beberapa obat bergantung pada protein transporter seperti **P-glikoprotein (P-gp)** dalam proses absorpsi. Transporter ini bisa meningkatkan atau menurunkan jumlah obat yang diserap ke dalam tubuh tergantung aktivitasnya.

b. Mekanisme

Induksi P-gp akan meningkatkan pengeluaran obat dari enterosit kembali ke lumen usus, sehingga menurunkan ketersediaan hayati. Inhibisi P-gp menghambat proses tersebut dan meningkatkan penyerapan, yang bisa menyebabkan toksisitas.

c. Contoh

- 1) **Rifampisin** menginduksi P-gp dan menurunkan absorpsi **digoksin**, sehingga menurunkan efektivitasnya.
- 2) **Verapamil** dan **amiodaron** menghambat P-gp, meningkatkan kadar plasma **digoksin**, dan meningkatkan risiko toksisitas.

5. Malabsorpsi yang Disebabkan oleh Obat

a. Pengertian

Malabsorpsi akibat obat adalah gangguan penyerapan nutrisi dan obat lain akibat kerusakan pada mukosa usus atau gangguan flora usus normal yang disebabkan oleh obat tertentu.

b. Mekanisme

Beberapa antibiotik, seperti neomisin, dapat merusak mukosa atau mengubah flora usus, yang menyebabkan absorpsi zat gizi dan obat lain terganggu, sehingga menurunkan efektivitas terapi..

c. Contoh

Rifampisin menginduksi P-gp dan menurunkan absorpsi **digoksin**, sehingga menurunkan efektivitasnya. **misin** juga mengurangi penyerapan **metotreksat**, obat antimetabolit yang digunakan dalam terapi kanker dan penyakit autoimun

Interaksi farmakokinetika pada tahap absorpsi dapat berdampak signifikan terhadap efektivitas dan keamanan terapi obat, karena proses ini menentukan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Gangguan pada tahap absorpsi, seperti akibat adsorpsi oleh arang aktif, pembentukan kompleks tidak larut dengan ion logam, perubahan motilitas gastrointestinal, induksi atau inhibisi transporter obat, serta malabsorpsi oleh kerusakan mukosa usus, dapat menurunkan ketersediaan hayati obat secara klinis bermakna. Dampaknya meliputi penurunan respons terapi, kegagalan pengobatan, atau bahkan toksisitas jika absorpsi meningkat berlebihan. Penanganan terhadap interaksi ini meliputi penyesuaian waktu pemberian obat, pemilihan sediaan atau rute pemberian alternatif, pemantauan kadar obat dan efek klinis, serta edukasi pasien agar menghindari penggunaan obat atau suplemen lain tanpa pengawasan tenaga kesehatan. Pendekatan individual dan berbasis bukti sangat penting untuk meminimalkan risiko interaksi dan memastikan terapi tetap aman dan efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* (13th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society. (2009). *British National Formulary* 58. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press.
- López-Muñoz, F., Álamo, C., García-García, P., & Molina, J. D. (2021). Drug interactions in elderly patients: A critical review of polypharmacy and the need for deprescription. *Drugs & Aging*, 38(7), 611–629. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00876-y>
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011). *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and applications* (4th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Stockley, I. H. (2008). *Stockley's drug interactions: A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance, and management* (8th ed.). London: Pharmaceutical Press.
- Winter, M. E. (2010). *Basic clinical pharmacokinetics* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

BIODATA PENULIS

apt. Evi Depiana Gultom, S.Farm., M.Si lahir di Aek Korsik, pada 05 Maret 1987. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Muslim Nusantara AlWashliyah, Profesi Apoteker dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Fakultas Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada.

BAB 5

Interaksi Farmakokinetik: Distribusi

Sri Handayani Gurning, S.Farm., M.Farm., Apt

A. Pendahuluan

Salah satu permasalahan terapi obat dalam mempengaruhi *outcome* klinis pasien adalah adanya interaksi obat. Interaksi obat adalah adanya saling berpengaruh antara obat yang diminum dengan obat lain, makanan, minuman, atau suplemen sehingga terjadi perubahan efek seperti meningkatkan toksisitas, menurunkan efek terapi, atau menimbulkan efek yang tidak diharapkan (Agustin & Fitrianiingsih, 2020). Interaksi obat dapat terjadi karena ada keterlibatan pada proses farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi dalam proses ADME, yaitu cara tubuh menyerap obat (absorpsi), cara tubuh mengedarkan obat tersebut ke organ yang memerlukan (distribusi), cara tubuh mengolah obat yang masuk (metabolisme) dan cara tubuh mengeluarkan sisa-sisa bahan obat yang telah diolah (ekskresi) sehingga dapat meningkatkan atau menurunkan salah satu kadar obat dalam darah (Ramadhan, 2021).

B. Interaksi Farmakokinetik Pada Proses Distribusi

Distribusi obat adalah proses obat dihantarkan dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh. Distribusi obat yang telah diabsorpsi tergantung beberapa faktor yaitu aliran darah, permeabilitas kapiler, dan ikatan protein. Proses distribusikan melibatkan permease membrane sel yang dipengaruhi kelarutan obat di dalam lemak (bentuk tidak bermuatan), kecepatan aliran darah menuju jaringan dan ikatan molekul obat dengan komponen plasma, namun sebagian besar obat berikatan dengan komponen plasma antara lain albumin,

globulin, transferrin, ceruloplasmin, glycoprotein, α dan β lipoprotein. Obat asam pada umumnya terikat dengan albumin, sedangkan obat basa pada lipoprotein dan α 1-acid glycoprotein. Besar obat yang terikat protein plasma mempengaruhi distribusi obat dan kecepatan eliminasi karena hanya obat bebas yang dapat eliminasi membran sel untuk dapat mencapai target obat, mengalami metabolisme dan ekskresi.

1. Interaksi Dalam Ikatan Protein Plasma

Fraksi jumlah obat yang berikatan dengan plasma ditentukan oleh konsentrasi obat, afinitasnya dengan tempat ikatan, dan jumlah tempat ikatan. Banyak obat yang terikat dengan protein plasma (albumin atau α 1-acid glycoprotein) bersifat non selektif, oleh karena itu obat yang mempunyai sifat fisikokimia serupa dengan obat lain dapat saling bersaing untuk berikatan dengan plasma protein yang sama (albumin atau α 1-acid glycoprotein). Obat yang bersifat asam terikat dengan albumin, sedangkan obat yang bersifat basa berikatan dengan α 1-acid glycoprotein. Keadaan ini menyebabkan obat yang mempunyai afinitas ikatan dengan protein plasma yang rendah menjadi bebas dan dapat terdistribusi ke target organ, sehingga efek farmakologi obat meningkat. Keadaan ini berlangsung sementara karena peningkatan kadar obat bebas juga meningkatnya eliminasinya, sehingga pada akhirnya akan tercapai keadaan semestinya, dimana kadar obat total menurun tetapi kadar obat bebas kembali seperti sebelumnya (mekanisme kompensasi)(Syarif et al., 2007).

Interaksi dalam ikatan protein, meskipun banyak terjadi namun yang perlu diperhatikan adalah pada obat – obat yang memiliki sifat berikut untuk obat yang digeser :

- a) Mempunyai ikatan yang kuat dengan protein plasma (minimal 85%) dan volume distribusi yang kecil ($\leq 0,15$ L/Kg), sehingga pergeseran sedikit saja akan meningkatkan kadar obat bebas secara bermakna. Hal ini terjadi pada obat-obat yang bersifat asam, karena kebanyakan obat bersifat basa volume distribusinya sangat luas.
- b) Mempunyai batas keamanan yang sempit, sehingga peningkatan kadar obat bebas tersebut dapat mencapai

kadar toksik. Efek toksik yang serius telah terjadi sebelum kompensasi tersebut terjadi, misalnya terjadinya perdarahan pada antikoagulan oral, hipoglikemia pada antidiabetik oral, atau eliminasinya mengalami kejenuhan, misalnya fenitoin, salisilat dan dikumarol, sehingga peningkatan kadar obat bebas tidak segera disertai dengan peningkatan kecepatan eliminasinya. Interaksi ini lebih terlihat pada pasien dengan hipoalbumin, gagal ginjal atau penyakit hati yang berat akibat berkurangnya jumlah albumin plasma, ikatan obat bersifat asam dengan albumin, serta menurunnya elminasi obat.

Bagi obat penggeser, yang dapat menimbulkan interaksi pergeseran protein yang bermakna adalah yang bersifat seperti berikut (Syarif et al., 2007):

- a) Berikatan dengan albumin ditempat ikatan yang sama dengan obat yang digeser (*site I atau site II*) dengan ikatan yang kuat
- b) Pada dosis terapi kadarnya cukup tinggi untuk mulai menjenuhkan tempat ikatannya pada albumin. Contoh, fenilbutazon akan menggeser warfarin (ikatan protein 99%, Vd = 0,14 L/kg) dan tolbutamide (ikatan protein 96%, Vd = 0,12 L/kg)

Obat A	Obat B	Efek
II. DISTRIBUSI		
a. Pergeseran ikatan protein plasma : Obat B menggeser obat A dari ikatannya dengan protein plasma → efek/toksitas obat A ↑		
* Warfarin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat, klofibrat, fenitoin, sulfonpirazon, asam mefenamat	Perdarahan
* Tolbutamid, klorpropamid	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat	Hipoglikemia
* Metotreksat	Salisilat, sulfonamid	Pansitopenia
* Fenitoin	Fenilbutazon, oksifenbutazon, salisilat, valproat	Toksitas fenitoin ↑
* Kinin	Pirimetamin	Sinkronisme, depresi sumsum tulang
* Bilirubin	Salisilat, sulfonamid	Kernikterus pada neonatus

Gambar 1. Contoh Interaksi Obat Pada Tahap Distribusi (Syarif et al., 2007)

Beberapa organ atau jaringan yang menjadi tempat terakumulasinya obat-obat tertentu pada proses distribusi obat dalam tubuh, antara lain (Lestari et al., 2017) :

- a) Ginjal mengandung protein metallothionein yang mempunyai afinitas tinggi terhadap cadmium, merkuri, dan timah sehingga konsentrasi logam tersebut tinggi di ginjal.
 - b) Traktus uveal sering menjadi tempat simpanan klorpromazin dan fenotiazin sehingga efek samping dari kedua obat tersebut salah satunya adalah kerusakan retina.
 - c) Obat-obat yang sangat larut lemak akan tersimpan banyak pada lemak tubuh.
 - d) Obat-obat yang mempunyai kelarutan lemak tinggi dan pKA lebih dari 8 (contoh antihistamin, imipramine, amfetamin, metadon, klorpromazin) dapat terakumulasi di paru
 - e) Obat-obat tertentu (contoh tetrasiklin, timah, cisplatin) dapat diserap ke dalam permukaan kristal tulang
2. Kompetisi Untuk Transporter Membran di Sawar Darah Otak dan Sawar Darah dengan Cairan Serebrospinal

Di dalam tubuh ada beberapa barier khusus yaitu sawar otak. Membran kapiler antara plasma dan otak berbeda dengan tempat lain (plasma dengan organ lain), dimana sel endotel kapiler di otak mempunyai pertautan sempit dan kontinu, sehingga penetrasi obat ke dalam otak tergantung pada transport transeelular dibanding paraseelular antarsel. Hal tersebut menyebabkan hanya obat yang mempunyai koefisien partisi lipid : air yang tinggi yang dapat menembus sawar otak. Semakin bersifat lipofil suatu obat maka semakin mudah obat tersebut melewati sawar darah otak (Hardman & Limbird, 2017). Cairan serebrospinal mempunyai pH 7,35 maka hanya obat basa yang dapat terkonsentrasi di otak, sedangkan obat asam akan dikeluarkan.

Contoh obat loperamid adalah substrat dari P-glikoprotein, sedangkan kuinidin adalah substrat dan penghambat P-glikoprotein di sawar darah otak, maka pemberian loperamide bersama kuinidin akan menyebabkan hambatan P-glikoprotein, sehingga loperamide dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan efek samping sentral. Ritonavir dan penghambat protease HIV lainnya adalah substrat dan penghambat P-glikoprotein, sedangkan

ketokonazol adalah penghambat P-glikoprotein di sawar darah otak dan sawar darah dengan cairan serebrospinal, maka pemberian ritonavir bersama ketokonazol menyebabkan hambatan P-glikoprotein sehingga ritonavir dapat masuk ke dalam otak dan cairan serebrospinal (Syarif et al., 2007).

3. Ikatan di Jaringan

Banyak obat terakumulasi di dalam jaringan dengan konsentrasi yang lebih besar dibandingkan dengan yang terakumulasi di dalam cairan ekstrasel dan di dalam darah. Contoh, penggunaan obat jangka panjang, maka konsentrasi obat di organ lebih besar dibandingkan di dalam darah. Akumulasi tersebut dapat disebabkan oleh tranpor aktif atau akibat ikatan. Ikatan antara obat dengan jaringan biasanya terjadi dengan konstituen sel seperti protein, fosfolipid, atau protein inti dan umumnya ikatan ini bersifat reversible (Hardman & Limbird, 2017).

4. Redistribusi

Efek suatu obat dapat berhenti disebabkan oleh metabolisme dan ekskresi, namun dapat juga disebabkan oleh proses redistribusi obat dari tempat kerjanya ke jaringan atau tempat lain. Hal ini dapat terjadi pada obat yang sangat larut lipid yang bekerja di otak atau sistem kardiovaskular diberikan dengan cepat melalui injeksi intravena atau dengan inhalasi. Contoh obat anestetik thiopental dengan pemberian injeksi intravena yang sangat larut dalam lipid. Aliran darah ke otak sangat tinggi, sehingga obat mencapai konsentrasi maksimum di otak dalam waktu 1 menit setelah pemberian obat melalui intravena. Setelah pemberian injeksi dihentikan, konsentrasi dalam plasma menurun ketika thiopental berdifusi ke dalam jaringan lain, seperti jaringan otot. Konsentrasi obat dalam otak mengikuti konsentrasi obat dalam plasma, karena hanya sedikit obat yang berikatan dengan konstituen otak, sehingga omset anestesi cepat, tetapi hilangnya efek obat juga cepat. Hal itu berkaitan langsung dengan konsentrasi obat dalam otak (Hardman & Limbird, 2017).

5. Transfer Obat ke dalam Plasenta

Obat yang terdistribusi dalam tubuh, kemungkinan besar dapat masuk ke dalam plasenta dan menyebabkan cacat bawaan. Pemberiaan obat sebelum melahirkan dapat memberikan efek samping pada bayi yang baru dilahirkan. Kelarutan dalam lipid, jumlah ikatan plasma, serta tingkat ionisasi asam lemah dan basa lemah merupakan faktor penting dalam terjadinya interaksi obat. Plasma janin sedikit lebih asam daripada plasma ibunya (pH 7,0 -7,4), sehingga pemerangkapan ion pada obat yang bersifat basa akan terjadi. P-glikoprotein ditemukan dalam plasenta dan berfungsi sebagai pembawa keluar zat yang berpotensi toksik terhadap janin (Hardman & Limbird, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, O. A., & Fitriyaningsih, F. (2020). Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Pereseapan Pasien Rawat Jalan Di Apotek X Jambi. *Electronic Journal Scientific of Environmental Health And Disease*, 1(1), 1-10. <https://doi.org/10.22437/esehad.v1i1.10759>
- Hardman, J. G., & Limbird, L. E. (2017). *Dasar Farmakologi Terapi* (10th ed.). Buku Kedokteran EGC.
- Lestari, B., Soeharto, S., Nurdiana, Kalsum, U., Permatasari, N., Khotimah, H., Nugrahenny, D., & Mayangsari, E. (2017). *Buku Ajar Farmakologi Dasar*. UB Press.
- Ramadhan, A. M. (2021). *Modul Ajar Farmakokinetika*. Universitas Mulawarman.
- Syarif, A., Estuningtyas, A., Setiawati, A., Muchtar, H. A., Arif, A., Bahry, B., Suyatna, F. D., Dewoto, H. R., Utama, H., Darmansjah, I., Wiria, M. S. S., Nafrialdi, Wilmana, P. F., Ascobat, P., Setiabudy, R., Sunaryo, R., Wardhini, S., Suherman, S. K., Gunawan, S. G., ... Elysabeth. (2007). *Farmakologi dan Terapi* (5th ed.). Badan Penerbit FKUI.

BIODATA PENULIS

Apt. Sri H Gurning, S.Farm., M.Farm lahir di Jayapura, pada 13 Agustus 1993. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, Program Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dan S2 di Program Studi Magister Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Diploma III Farmasi Poltekkes Kemenkes Manado dengan bidang ahli Klinis/ Komunitas.

BAB 6

Interaksi Obat - Metabolisme

apt. Christica Ilsanna Surbakti,M.Si

A. Pendahuluan

Obat adalah suatu zat yang digunakan untuk mendiagnosa, mencegah, mengurangi, menghilangkan, menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit, luka atau gangguan jasmani dan rohani pada manusia atau hewan, mempercantik badan atau bagian tubuh manusia (Anief, 2006).

Efektivitas obat tergantung pada biosis dan sensitivitas organ tubuh. Setiap orang memiliki sensitivitas dan kebutuhan obat yang berbeda. Namun secara umum data dikelompokkan yaitu dosis untuk bayi, anak-anak, dewasa dan lansia (Djas, 2017).

Interaksi obat adalah efek suatu obat yang timbul ketika dua obat atau lebih berinteraksi dan dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Hasilnya adalah peningkatan atau penurunan efek yang dapat mempengaruhi hasil pengobatan pasien. (yasin et al., 2005). Menurut tatro (2006), interaksi obat dapat terjadi setidaknya melibatkan 2 jenis obat yaitu:

1. Obat objek yaitu obat yang cara kerja atau efeknya dipengaruhi atau diubah oleh obat lain
2. Obat pencetus, yaitu obat yang mempengaruhi atau mengubah kerja atau efek obat lain

B. Mekanisme Interaksi Obat

Berdasarkan mekanismenya, interaksi dapat dibedakan menjadi interaksi yang mencakup aspek farmakokinetik obat dan interaksi yang mempengaruhi respon farmakodinamik

obat. Beberapa interaksi obat yang diketahui merupakan kombinasi lebih dari satu mekanisme (Fradgley, 2003).

1. Interaksi farmakokinetik

Merupakan interaksi yang terjadi ketika seseorang mengalami perubahan absorpsi, distribusi, biotransformasi atau eliminasi obat lain. Penyerapan dapat diubah jika obat yang diberikan secara bersamaan mengubah pH atau motilitas, seperti yang terlihat pada obat antiulcus atau antidiare tertentu (tetrasiklin dan kation divalent, kolestiramin dan obat anion). Perubahan distribusi mungkin disebabkan oleh persaingan pengikatan protein (pengikatan obat sulfa dan bilirubin dengan albumin (saluran kalsium dan kunidin). Pada biotransformasi atau perubahan metabolik misalnya, induksi dijelaskan secara jelas oleh obat antikonvulsan utama yaitu fenitoin, karbamazepin, dan barbiturate, sedangkan penghambatan dapat disebabkan oleh antimikroba kuinolon, makrolida, dan azol. Perubahan ekskresi juga dapat dimodifikasi oleh obat yang mengubah pH urin, seperti inhibitor karbonat anhidras, atau mengubah jalur sekresi dan reabsorpsi, seperti yang disebabkan oleh probenesid. Dalam tubuh sehingga mengubah respon terapeutik yang diharapkan (Ashraf, 2012).

Interaksi farmakokinetik adalah perubahan yang terjadi pada penyerapan, distribusi, metabolisme atau biotransformasi, atau ekskresi satu atau lebih obat (kee, dan hayes, 1996).

2. Interaksi dalam proses penyerapan

Interaksi ini dapat terjadi karena adanya perubahan nilai pH Obat pertama. Efek kedua dari penyerapan obat dapat terjadi karena pemanjangan atau pengurangan waktu tinggal di saluran cerna atau karena pembentukan kompleks (Mutscher, 1991).

3. Interaksi dalam proses distribusi

Dua obat yang sangat terikat pada protein atau albumin bersaing untuk mendapatkan ruang pada protein atau albumin dalam plasma. Akibatnya terjadi penurunan

ikatan protein pada salah satu atau kedua obat, sehingga lebih banyak obat bebas yang beredar di plasma dan meningkatkan kerja obat (Kee dan Hayes, 1996). Persaingan dalam plasma dan peningkatan kerja obat, misalnya antara digoksin dan quinidine, mengakibatkan peningkatan kadar digoksin plasma (Setiawati, 2005).

4. Interaksi dalam proses metabolisme

Suatu obat dapat meningkatkan metabolisme obat lain dengan cara menstimulasi (menginduksi) enzim hati. Seperti halnya albumin plasma, mungkin terjadi persaingan enzim yang bertanggung jawab dalam biotransformasi obat, terutama sitokrom P450 sehingga metabolisme dapat melambat. Biotransformasi obat kedua kemudian dapat diperlambat atau dipercepat berdasarkan penghambatan enzim atau induksi enzim yang disebabkan oleh obat pertama

5. Interaksi - Metabolisme obat

Mekanisme interaksi dapat berupa penghambatan inhibisi metabolisme, induksi metabolisme dan perubahan aliran darah hepatic.

Hambatan ataupun induksi enzim pada proses metabolisme obat terutama berlaku terhadap obat-obat atau zat-zat yang merupakan substrat enzim mikrosom hati sitokrom P450 (CYP). Beberapa isoenzim CYP yang penting dalam metabolisme obat, antara lain CYP2D6 yang dikenal juga sebagai debrisoquin hidroksilase dan merupakan isoenzim CYP pertama yang diketahui, aktivitasnya dihambat oleh obat-obat seperti kuinidin, paroxetine, terbinafine, CYP3A yang memetabolisme lebih dari 50% obat-obat yang banyak digunakan dan terdapat selain di hati juga di usus halus dan ginjal antara lain dihambat oleh ketokonazol, itraconazol, eritromisin, klaritromisin, diltiazem, nefazodon, CYP1A2 merupakan enzim pemetabolis penting di hati untuk teofilin, kafein, klorzapin dan R-warfarin, dihamat oleh obat-obat seperti siprofloksasin, flavoksamin.

Interaksi inhibitor CYP dengan substratnya akan menyebabkan peningkatan kadar plasma atau peningkatan bioavailabilitas sehingga memungkinkan aktivitas substrat meningkat sampai terjadinya efek samping yang tidak dikehendaki. Berikut ini adalah contoh-contoh interaksi yang melibatkan inhibitor CYP dengan substratnya:

Interaksi terfenadin, asetamizol, cisapride (substrat CYP3A4/5) dengan ketokonazol, itraconazol, eritromisin, atau klaritromisin (inhibitor poren CYP3A4/5) akan meningkatkan kadar substrat yang menyebabkan kadar substrat, yang menyebabkan toksisitas berupa perpanjangan interval QT yang berakibat terjadinya aritmia ventrikel (torsades de poinies) yang fatal (cardiac infact)

Interaksi triazolam, midazolam (substrat) dengan ketoconazole, eritromisin (inhibitor) akan meningkatkan kadar substrat meningkatkan bioavailabilitas (AUS) sebesar 12 kali, yang berakibat efek sedasi obat-obat sedative diatas meningkat dengan jelas

Induktor atau zat yang menginduksi enzim pemetabolis (CYP) akan meningkatkan sintesis enzim tersebut. Interaksi inductor CYP dengan substratnya menyebabkan laju kecepatan metabolisme obat (substrat) meningkat sehingga kadarnya menurun dan efikasi obat akan menurun. Atau sebaliknya, induksi CYP menyebabkan meningkatnya pembentukan metabolit yang bersifat reaktif sehingga memungkinkan timbulnya risiko toksik. Berikut adalah contoh interaksi yang melibatkan inductor CYP dengan substratnya

- a. Kontraseptik oral (hormone estradiol) dengan adanya inductor enzim seperti rifampisin, deksametason, menyebabkan kadar estradiol menurun sehingga efikasi kontraseptik oral menurun
- b. Asetaminofen (paracetamol) yang merupakan substrat CYP2E dengan adanya redktro enzim seperti etanol, INH, fenobarbital yang diberikan secara terus-menerus (kronik) menyebabkan peningkatan metabolisme

asetaminofen menjadi metabolit reaktif sehingga meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksitas

- c. Teofilin(substrat CYP1A2) pada perokok (hidrokarbon polisiklik aromatic pada asap sigaret adalah inductor CYP1A2) atau jika diberikan bersama karbamazepin (inductor), akan meningkatkan metabolisme teofilin sehingga diperlukan dosis teofilin lebih tinggi. Tetapi jika pemberian karbamazepin dihentikan sementara dosis teofilin tidak diubah, dapat terjadi intoksikasi teofilin yang berat.

Pada pasien neonatus memiliki kemampuan yang lebih rendah dalam memetabolisme obat yang rentan dibandingkan dengan bayi dan anak-anak. Secara umum metabolisme obat oleh enzim hati pada neonatus belum sempurna. Setelah lahir kapasitas metabolisme orang dewasa selama minggu pertama hidup.

Jalur utama metabolisme obat dibagi menjadi fase reaksi 1 dan fase reaksi 2. Fase 1 melibatkan reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis, dan hidrasi. Jalur yang paling penting adalah reaksi oksidasi yang melibatkan enzim sitokrom P450 (CYP). Enzim CYP utama dibagi menjadi CYP1A2, fase 2 melibatkan glukuronidasi, sulfasi, metilasi, asetilasi dan konjugasi glutathione. Kandungan total sitokrom p450 dalam hati berkisar antara 30% hingga 60% dari nilai orang dewasa dan mendekati nilai seseorang pada usia 10 tahun. Tempat utama metabolisme obat adalah hati selain saluran pencernaan, sel darah dan organ lain juga terlibat dalam metabolisme obat. Tujuan biologis metabolisme obat adalah mengubah senyawa lipofilik (larut dalam lemak) menjadi senyawa yang lebih polar dan lebih mudah larut dalam air sehingga lebih mudah diekskresikan ke dalam empedu atau urin. Di bawah ini beberapa obat yang dapat berinteraksi pada fase metabolisme.

Tabel 1. Daftar Isozim CYP, substrat, inhibitor dan induktor CYP¹³

Isoenzim CYP	SUBSTRAT	INHIBITOR	INDUKTOR
CYP2D6	Amitriptilin	Amiodarone	Rifampisin
	betablocker	celecoxib	
	debrisoquin	difenhidramin	
	fenasetin	flufenazin	
	haloperidol	halofantrin	
	kodein	klorpromazin	
	metoprolol	kuinidin	
	metoklopramid	metadon	
	prokainamid	ranitidin	
	propranolol	ritonavir	
	tramadol	simetidin	
	diazepam	Fluoksetin	Karbamazepin
	flunitrazepam	indometazin	fenobarbital
	heksobarbital	ketokonazol	prednison
CYP2C19	imipramin	omeprazol	rifampisin
	klomipramin	probenesid	
	lansoprazol	ritonavir	
	kontraseptik oral	simetidin	
CYP3A4/5	astemizol	Ketokonazol	Dexametazon
	asetaminofen	itakonazol	etanol
	cisapride	eritromisin	rifampisin
	terfenadin	klaritromisin	INH
	triazolam	grapefruit juice	
	midazolam	ritonavir	
	felodipin	diltiazem	
	karbamazepin		
CYP 1A2	simva-/lovastatin		
	teofilin	siprofloksasin	rifampisin
	kofein	fluvoksamin	karbamazepin
	klozapin		barbiturat
	warfarin		asap rokok
			charcoal grill-meat

Tabel 2. Ukhtisar Beberapa Interaksi Obat Serius¹

Interaksi	Efek potensial	Waktu mula munculnya efek	Keterangan dan Rekomendasi
Warfarin <i>dengan</i> siprofloksasin, klaritromisin, eritromisin, metronidazol, atau ko-trimoksazol	Efek warfarin meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Pilih/ganti antibiotika alternative
Warfarin <i>dengan</i> asetaminofen	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Sedapat mungkin guna-ka dosis asetaminofen terendah, monitor INR
Warfarin <i>dengan</i> asetosal	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Batasi dosis asetosal 100mg/hari dan monitor INR
Warfarin <i>dengan</i> NSAID	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Sedapat mungkin hindari penggunaan obat-obat tsb bersamaan. Jika diperlukan penggunaan bersama, gunakan inhibitor Cox-2 dan monitor INR
Fluorokuinolon <i>dengan</i> kation di/trivalen atau <i>sucralfate</i>	Absorpsi fluorokuinolon menurun	Setiap waktu	Beri jarak waktu pemberian 2 – 4 jam
Karbamazepin <i>dengan</i> simetidin, eritromisin, klaritromisin atau flukonazol	Kadar plasma karbamazepin meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Monitor kadar plasma karbamazepin
Fenobarbital <i>dengan</i> simetidin, eritromisin, klaritromisin atau flukonazol	Kadar plasma fenobarbital meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma fenobarbital.
Fenitoin <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma fenitoin menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma fenitoin
Fenobarbital <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma fenobarbital menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Monitor kadar plasma fenobarbital.
Karbamazepin <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma karbamazepin menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma karbamazepin.
Lithium <i>dengan</i> NSAID atau diuretik	Kadar plasma litium meningkat	Setiap waktu	Turunkan dosis litium sampai 50% dan monitor kadar plasma litium.

DAFTAR PUSTAKA

- Anand, P (2008). Cancer is preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Rseearch*. Vol 25 No 9, pp 20970116
- Abdallah, Emadh . biological activites of methanolic leaf extract of *Ziziphus mauritiana*. *BBRS*. 2016:9(4):605-14
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2014 tentang pedoman Uji toksisitas non klinik secara In Vivo*. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. Pp: 1-8
- Cancer Chemoprevention Research Center* , 2013. *Protokol Uji Sitotoksik Metode MTT*.Yogyakarta. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mad app 2-8
- Dewoto HR. Pengembangan Obat Tradisional Indonesia menjadi Fitofarmaka. *Maj Kedoki Indonesia*. 2007.
- Fitriyani A, Winarti L., Muchlishah S, Nuri D. Uji antiinflamasi ekstrak methanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada tikus putih. *Maj Obat Tradis*. 2011:16(1):2011.
- Goyal M. Samsal D, nagori. Review on Ethnomedical uses. Pharmacological activity and phytochemical constituents of *Ziziphus mauritiana* (*Z. jujube* Lam., non Mill). *Spat DD-peer Rev J Complement med drug discov*. 2012:2(2):107

BIODATA PENULIS

Apt. Christica Ilsanna Surbakti, S.Farm., M.Si lahir di Medan, pada 23 Desember 1993. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara dan Profesi serta S2 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Universitas Sari Mutiara Indonesia.

BAB 7

Interaksi Farmakokinetika: Ekskresi

Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt

A. Pendahuluan

Ginjal adalah organ yang bertanggung jawab untuk menghilangkan obat-obatan dan metabolitnya. Interaksi dapat terjadi karena metabolisme persaingan pada tingkat sekresi tubular aktif, dimana dua atau lebih obat menggunakan sistem transportasi yang sama (Ramadhan, 2021). Interaksi juga dapat terjadi selama reabsorpsi tubular. Banyak obat, ketika dalam bentuk terionisasi dalam urin, melewati difusi dalam sel tubular. Perubahan pH urin, yang diinduksi secara farmakologis, mempengaruhi keadaan ionisasi obat-obatan tertentu dan karena itu dapat mempengaruhi penyerapan kembali dari tubulus ginjal. Secara khusus, jika pH urin bersifat basa, penyerapan obat-obatan asam berkurang, sementara, dengan adanya pH urin asam, penyerapan obat-obatan basa berkurang. Contohnya yakni amoksisilin dengan metotreksat (Ramadhan, 2021).

Ekskresi renal dari obat aktif bisa dipengaruhi oleh terapi obat yang sedang digunakan. Ekskresi renal obat-obat tertentu yang merupakan asam lemah atau basa lemah bisa dipengaruhi oleh obat lain yang menyebabkan perubahan pH urin. Hal ini disebabkan oleh perubahan ionisasi obat. Untuk beberapa obat, sekresi aktif ke dalam tubular renal merupakan rute eliminasi yang penting. ABC P-glikoprotein transporter berperan dalam sekresi aktif tubular untuk beberapa obat dan penghambatan terhadap transporter ini bisa menghambat eliminasi renal yang berakibat peningkatan konsentrasi obat dalam serum (Gitawati, 2008).

Prinsip interaksi obat pada fase ekskresi adalah terjadi pada transporter P-glikoprotein fungsinya mengeluarkan obat dari dalam tubuh. Transporter lain seperti MDR1 gene (ABCB1 gene), ATP-binding cassette (ABC), bile salt export pump (BSEP or ABCB11), organic anion transporters (OATs), organic anion-transporting polypeptides (OATPs), organic cation transporters (OCTs), semuanya memiliki substrat, inducer dan memiliki inhibitor (Baxter, 2010).

Proses yang terjadi pada interaksi pada proses ekskresi dapat berupa (Agustin & Fitrianiingsih, 2020):

1. Transport aktif pada membran sel
2. Perubahan suasana pH di ginjal

Dampaknya obat akan cepat diekskresi atau akan diperlama ekskresinya. Jadi, jika transport aktif dan pHnya dipengaruhi maka ekskresinya akan diperlama atau dipercepat. Mekanisme yang terjadi adalah :

1. Perubahan pH urin, sehingga terjadi perubahan konsentrasi obat.
2. Perubahan ekskresi aktif di tubulus ginjal
3. Perubahan aliran darah ke ginjal
4. Gangguan ekskresi empedu dan sirkulasi enterohepatik

B. Mekanime interaksi obat pada proses ekskresi (Baxter, 2010):

1. Perubahan pH urin

Pada proses ekskresi ada reabsorpsi pasif obat di ginjal dalam bentuk tidak terionisasi dan larut lemak sehingga tergantung dari pKa obat dan pH urin. Jika obat tersebut tidak terionisasi dan larut lemak maka dia akan lebih mudah berdifusi masuk dalam plasma kembali. Tapi jika obat tersebut dalam bentuk terionisasi dan tidak larut lemak maka obat tersebut akan dikeluarkan melalui urin (obat larut air). Obat masuk ke glomerulus, obat yang ukuran kecil masuk tubulus, yang ukuran besar masuk kembali ke sirkulasi darah, di tubulus yang berukuran kecil ini jika urin yang bersifat asam maka sebagian besar obat bersifat asam lemah akan menjadi bentuk tidak terionisasi dan larut lemak sehingga akan kembali ke plasma. Tapi jika

di urin bersifat basa maka obat-obat yang bersifat asam lemah tadi akan menjadi bentuk terionisasi dan tidak larut lemak sehingga menjadi bentuk yang larut air sehingga dikeluarkan melalui urin. Demikian juga sebaliknya, jika urin tersebut bersifat asam maka obat-obat yang bersifat basa lemah akan mudah larut air. Akibat perubahan pH urin menyebabkan jumlah obat yang terionisasi itu menjadi meningkat, misalkan urin basa dengan obat asam maka bentuk obat yang terionisasinya akan meningkat atau urin asam dengan obat basa maka bentuk obat yang terionisasi juga akan meningkat, sehingga akan menyebabkan jumlah ekskresi obat akan meningkat dan juga sebaliknya yaitu obat akan banyak kembali lagi ke plasma yang disebut dengan retensi obat.

2. Perubahan ekskresi aktif di tubulus ginjal

Ada penghambatan sekresi di tubuli ginjal akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transpor yang sama, terutama sistem transpor untuk obat yang bersifat asam dan metabolit yang juga bersifat asam. Artinya dalam tubulus ginjal kita butuh transporter yang sama maka obat dan metabolit obat ini perlu transpoter yang sama maka akan terjadi kompetisi sehingga akan menghambat sekresi ke tubulus ginjal dari obat-obat tersebut. Contohnya: fenilbutazon dan indometasin menghambat sekresi ke tubuli ginjal obat-obat diuretik tiazid dan furosemid, sehingga efek diuretiknya akan menurun.

3. Perubahan aliran darah ke ginjal

Aliran darah melalui ginjal sebagian dikendalikan oleh produksi prostaglandin vasodilator ginjal. Jika sintesis prostaglandin ini dihambat maka ekskresi beberapa obat melalui ginjal dapat menurun karena aliran darah berkurang. Interaksi yang menunjukkan mekanisme ini adalah peningkatan lithium serum yang terlihat pada beberapa NSAID, karena NSAID ini menghambat

prostaglandin maka aliran darah ke ginjal akan turun sehingga ekskresi dari litium ini akan menurun.

4. Gangguan ekskresi empedu dan sirkulasi enterohepatik

Beberapa obat dan metabolit larut lemak dapat direabsorpsi kembali ke dalam tubuh dalam lumen usus sehingga terjadi sirkulasi enterohepatik. Contohnya metabolit dalam bentuk glukoronat dapat dipecah oleh enzim glukoronidase oleh flora usus sehingga menjadi bentuk obat awalnya sehingga mudah diabsorpsi kembali maka terjadilah siklus enterohepatik.

Konsekuensinya bioavailabilitas obat dapat meningkat hingga 20% dan dapat memperpanjang aksi obat. Contohnya: obat kontrasepsi digabung dengan antibakteri, karena antibakteri akan membunuh flora usus sehingga kontrasepsi yang harusnya bisa diabsorpsi kembali melalui siklus enterohepatik menjadi tidak terabsorpsi kembali sehingga bioavailabilitasnya yang seharusnya cukup menjadi tidak cukup karena tidak terjadi siklus enterohepatik tersebut yang menyebabkan kegagalan dalam terapi kontrasepsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, O. A., & Fitriyaningsih, F. (2020). Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Persepan Pasien Rawat Jalan di Apotek X Jambi. *Scientific of Environmental Health And Disease (e-SEHAD)*, 1(1), 1-10. <https://doi.org/10.22437/esehad.v1i1.10759>
- Baxter, K. (2010). *Stockley's Drug Interactions: Vol. Ninth*. Pharmaceutical Press. Great Britain. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7166.2001.tb02784.x>
- Gitawati, R. (2008). Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya. In *Media Litbang Kesehatan* (Vol. 18, Issue 4, pp. 175-184). <https://media.neliti.com/media/publications/160648-ID-none.pdf>
- Ramadhan, A. M. (2021). *Modul Ajar Farmakokinetika*. Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman. Samarinda.

BIODATA PENULIS

Andy Brata, S.Farm., M.M., Apt lahir di Jambi, pada 22 Oktober 1980. Menyelesaikan pendidikan S-1 Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Perintis Padang (UPERTIS), dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas, serta S-2 di Fakultas Ekonomi dan Bisnis Universitas Jambi. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Jambi.

BAB 8 | Interaksi Farmakodinamika: Sinergisme dan Antagonisme

* Apt. Yuni Andriani. S.Si. M,Si *

A. Pendahuluan

Interaksi obat adalah ketika respons farmakologis suatu obat berubah karena obat lain. Interaksi obat dapat mempercepat atau memperlambat eliminasi, dengan konsentrasi plasma meningkat atau menurun di atas atau di bawah nilai efektif minimum. Beberapa mekanisme interaksi obat termasuk percepatan atau penghambatan metabolisme; perpindahan ikatan protein plasma; gangguan penyerapan; perubahan klirens ginjal; perubahan reseptor; dan perubahan keseimbangan elektrolit, pH cairan tubuh, atau laju sintesis protein. Saat obat diresepkan, banyak interaksi obat yang terdokumentasi dengan baik, dan interaksi potensial ini harus dipertimbangkan.

Interaksi obat adalah ketika respons farmakologis suatu obat berubah karena obat lain. Interaksi obat dapat mempercepat atau memperlambat eliminasi, dengan konsentrasi plasma meningkat atau menurun di atas atau di bawah nilai efektif minimum. Beberapa mekanisme interaksi obat termasuk percepatan atau penghambatan metabolisme; perpindahan ikatan protein plasma; gangguan penyerapan; perubahan klirens ginjal; perubahan reseptor; dan perubahan keseimbangan elektrolit, pH cairan tubuh, atau laju sintesis protein. Saat obat diresepkan, banyak interaksi obat yang terdokumentasi dengan baik, dan interaksi potensial ini harus dipertimbangkan.

Memahami interaksi farmakodinamika sangat penting karena memungkinkan untuk membedakan jenis obat yang

berpotensi berbahaya atau bermanfaat satu sama lain. Misalnya, menggabungkan dua obat sedatif dapat menyebabkan depresi sistem saraf pusat yang berlebihan. Di sisi lain, menggabungkan berbagai jenis antihipertensi dapat memiliki efek tambahan yang diinginkan. Oleh karena itu, studi menyeluruh tentang prinsip-prinsip interaksi farmakodinamika, mekanisme molekuler dan seluler yang terlibat, dan konsekuensi klinisnya sangat penting untuk mengoptimalkan terapi obat dan menjamin keamanan pasien.

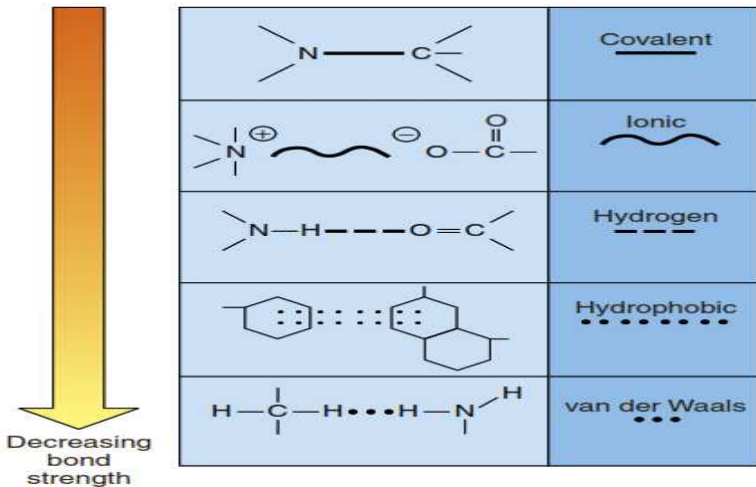
Obat dapat menunjukkan selektivitas organ atau jaringan melalui ekspresi jaringan selektif target. Sebagai contoh, fungsi penghambat pompa proton esomeprazole terutama terjadi di sel parietal yang melapisi rongga lambung karena di sel ini targetnya, kalium/hidrogen adenosin trifosfatase (K-ATPase), diekspresikan. Sangat penting untuk memahami farmakologi untuk memahami tempat kerja obat; namun, kerja beberapa obat, seperti diuretik osmotik, mungkin tidak melibatkan reseptor seperti yang biasanya didefinisikan. Meskipun ada banyak kategori reseptor, atau target obat, ada dua yang paling umum:

- a. Molekul, seperti enzim dan asam deoksiribonukleat (DNA), yang penting bagi fungsi biologis normal atau replikasi sel, dan
- b. Molekul biologis yang telah berevolusi secara khusus untuk komunikasi antarsel.

B. Interaksi Farmakodinamika Obat:

Ahli kimia Jerman Paul Ehrlich mengusulkan konsep reseptor lebih dari seratus tahun yang lalu saat mencoba mengembangkan obat-obatan khusus untuk mengobati infeksi parasit. Ia mengusulkan ide tentang sel-sel dengan struktur yang saling melengkapi yang akan berinteraksi dengan obat. Untuk mengenali molekul tertentu, setiap sel akan memiliki fitur unik. Obat harus mengikat reseptor seperti kunci yang masuk ke lubangnya. Hipotesis kunci dan gembok ini masih relevan untuk pemahaman kita tentang reseptor modern. Hipotesis ini menekankan ide bahwa reseptor dan obat harus saling

melengkapi secara struktural untuk saling mengenali dan memulai efek. Konsep pengenalan molekuler berasal dari keistimewaan interaksi ini. Target atau reseptor obat harus memiliki domain molekuler yang menguntungkan secara spasial dan energetik untuk mengikat molekul obat tertentu. Tidak mengherankan bahwa mayoritas reseptor adalah protein, karena protein dapat dilipat untuk membentuk struktur tiga dimensi yang mudah dilihat yang melengkapi struktur molekul obat. Meskipun termasuk dalam kelas reseptor umum yang dibahas, enzim juga sering menjadi target obat. Sebagian besar obat memiliki berat molekul antara 500 dan 800. Molekul-molekul ini berinteraksi dengan target proteinnya melalui sejumlah ikatan kimia yang berbeda.



Gambar 1. Ikatan molekuler obat dengan reseptor (Wecker.2019)

Jenis utama ikatan kimia digambarkan pada Gambar 1. Ikatan ini berlaku untuk interaksi antara obat dan reseptor klasik. Ikatan kovalen memerlukan energi yang cukup besar untuk diputus dan diklasifikasikan sebagai ikatan yang tidak dapat diubah kembali ketika terbentuk dalam kompleks obat-reseptor. Ikatan ionik juga kuat tetapi dapat diubah kembali oleh

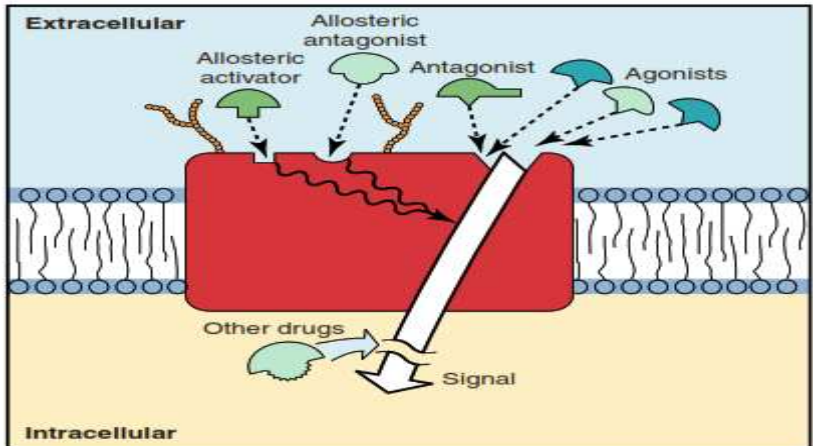
perubahan pH. Sebagian besar interaksi obat-reseptor melibatkan beberapa ikatan lemah.

1. Antagonisme Dan Sinergisme

Antagonis adalah obat yang mengikat reseptor tetapi tidak memiliki fitur struktural unik yang diperlukan untuk mengaktifkannya. Dalam analogi gembok dan kunci, antagonis dapat mengunci tetapi tidak dapat membukanya. Seperti agonis, antagonis masuk ke dalam situs pengikatan spesifik dalam reseptor tetapi tidak memiliki fitur struktural yang tepat untuk memulai perubahan konformasi yang mengarah pada aktivasi reseptor. Namun, karena mereka menempati situs pengikatan reseptor, antagonis menghambat aktivasi oleh agonis. Contoh antagonis adalah golongan obat penghambat neuromuskular yang digunakan di ruang operasi untuk merelaksasi otot rangka selama operasi. Obat-obatan ini adalah analog dari curare, molekul aktif dalam ekstrak tanaman yang digunakan sebagai racun panah oleh penduduk asli Amerika Selatan dan dipelajari oleh penjelajah Eropa awal. Curare adalah antagonis pada reseptor kolinergik nikotinic pada sambungan neuromuskular dan menghambat kemampuan asetilkolin atau agonis serupa untuk mengaktifkan reseptor ini. Blokade ini menghambat depolarisasi otot dan menyebabkan kelumpuhan otot rangka, termasuk diafragma dan otot interkostal yang diperlukan untuk pernapasan. Beberapa analog curare modern tersedia dan digunakan secara rutin selama anestesi umum untuk merelaksasi tonus otot pada pasien yang menjalani operasi.

Kelas obat ketiga yang berinteraksi dengan reseptor adalah modulator alosterik. Senyawa ini mengikat ke suatu tempat pada reseptor yang berbeda dari tempat yang biasanya mengikat agonis, yang disebut tempat alosterik. Penempatan tempat ini dapat meningkatkan atau menurunkan respons terhadap agonis alami, tergantung pada apakah itu modulator positif atau negatif. Karena modulator alosterik mengikat ke tempat yang berbeda dari

tempat agonis mengikat, interaksi antara agonis dan modulator alosterik tidak kompetitif. Tempat pengikatan untuk agonis, antagonis, dan modulator alosterik digambarkan dalam Gambar 2.



Gambar 2. Tempat pengikatan untuk agonis, antagonis, dan modulator alosterik (Wecker.2010)

2. Agonis Parsial

Agonis dapat berpartisipasi dalam kedua kesetimbangan yang mengikat dan mengaktifkan reseptor untuk menyebabkan perubahan konformasi. Agonis parsial memiliki aktivitas ganda, yaitu, mereka bertindak sebagian sebagai agonis dan sebagian sebagai antagonis. Ketika terikat pada reseptornya, agonis parsial hanya sebagian mampu menggeser reseptor ke keadaan konformasi aktifnya. Khasiat adalah proporsi reseptor yang dipaksa ke konformasi aktifnya ketika ditempati oleh obat tertentu. Ini digunakan untuk menggambarkan efek maksimal agonis parsial dalam menyebabkan perubahan konformasi reseptor dan dapat berkisar dari 0 hingga 1. Obat dengan efikasi penuh disebut "agonis penuh", obat dengan beberapa efikasi disebut "agonis parsial", sedangkan obat dengan efikasi nol disebut "antagonis". Agonis parsial juga dapat menghambat respons terhadap agonis penuh yang bekerja pada jenis reseptor yang sama. Jika agonis penuh dan parsial hadir, saat konsentrasi

agonis parsial meningkat, lebih banyak reseptor akan ditempati oleh agonis parsial. Ini akan menyebabkan penurunan respons, karena beberapa reseptor tidak akan diaktifkan lagi. Pada konsentrasi agonis parsial yang sangat tinggi relatif terhadap konstanta afinitasnya, semua reseptor akan ditempati oleh agonis parsial, dan agonis penuh pada dasarnya menjadi tidak relevan. Oleh karena itu, ciri diagnostik agonis parsial adalah bahwa ia menghambat aksi agonis penuh hingga mencapai tingkat efek maksimalnya sendiri.

3. Superfamili Reseptor

Meskipun awalnya dianggap bahwa ada satu reseptor tunggal untuk setiap jenis hormon, neurotransmitter, faktor pertumbuhan, atau autakoid, kini jelas bahwa dalam kebanyakan kasus, reseptor termasuk dalam keluarga molekul dengan beberapa sub tipe. Sementara tekanan evolusi yang mengarah pada keberadaan begitu banyak reseptor tidak dipahami, jelas bahwa mungkin ada kompleksitas, redundansi, dan multiplisitas dalam efek agonis tunggal. Oleh karena itu, memahami distribusi jaringan dan biologi berbagai isoform reseptor merupakan tujuan penting yang memungkinkan pengembangan obat-obatan spesifik untuk setiap target baru. Strategi ini dapat memberikan peluang untuk memperoleh respons terapeutik spesifik tanpa efek samping yang tidak diinginkan.

Empat superfamili reseptor utama terlibat dalam transduksi sinyal, yang mewakili target obat yang bermanfaat secara klinis. Ini termasuk saluran ion berpagar ligan (LGIC), reseptor berpasangan protein G (GPCR), reseptor tirosin kinase (RTK), dan reseptor hormon nuklir. Selektivitas Reseptor Seperti yang disebutkan, setiap famili reseptor biasanya mengandung beberapa sub tipe yang dapat dicirikan secara farmakologis dengan penggunaan agonis dan/atau antagonis selektif. Misalnya, ada dua subfamili utama reseptor kolinergik, nikotinik dan muskarinik, yang awalnya dinamai berdasarkan alkaloid alami yang diekstrak

dari tanaman yang dapat mengaktifkannya (masing-masing nikotin dan muskarin).

Reseptor kolinergik nikotinic adalah saluran ion berpagar ligan (LGIC) yang diaktifkan secara selektif oleh agonis nikotin dan diblokir secara selektif oleh agen pemblokiran neuromuskular, seperti kurare. Sebaliknya, reseptor kolinergik muskarinik adalah reseptor berpasangan protein-G (GPCR) yang diaktifkan secara selektif oleh agonis muskarin dan diblokir secara selektif oleh antagonis atropin. Nikotin dan kurare pada dasarnya tidak memiliki efek pada reseptor kolinergik muskarinik, dan muskarin serta atropin pada dasarnya tidak memiliki efek pada reseptor kolinergik nikotinic. Selain spesifisitas famili, terdapat tingkat spesifisitas tambahan pada tingkat sub tipe. Subfamili reseptor kolinergik nikotinic dan muskarinik dapat terdiri dari beberapa sub tipe, situasi yang umum terjadi pada sebagian besar famili reseptor. Contoh famili reseptor, subfamili, dan sub tipe untuk sistem pensinyalan umum ditunjukkan pada table berikut.

Tabel 1. Reseptor utama, subfamili dan sub tipe reseptor (Wecker. 2019)

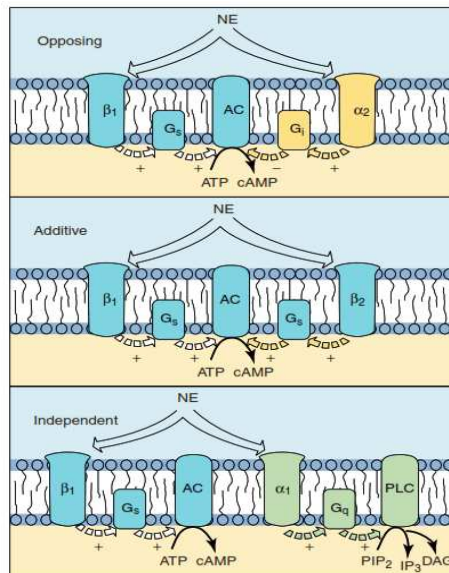
Tipe Reseptor	Famili	Subfamili/ Sub tipe	Ligan endogen	Ligan eksogen	
				Agonis	Antagonis
LGICs					
	Nikotinic Kolinergik	Neuromuskular, ganglionic, imun neuronal	ACh	Nikotin Arekolin	Mekamilamin Heksametonium
	GABAergik	GABAA, GABAC	GABA	Midazolam Barbiturat	Picrotoxin Flumazenil
	Glutamat Ionotropik	NMDA, Kainite, AMPA	Glutamat	NDMA L-glutamat	Ketamin Memantin
	Serotoninerjik	5-HT3	5-HT	2 metil 5HT Cl-fenil biguanid	Ondansentron Granisentron
GPRs					
	Muskarinik Kolinergik	M1-M5	ACh	Betaneol Pilokarpin	Atropin Skopolamin
	Dopaminergik	D1-D5	DA	Apomorfine Bromkriptin	Haloperidol Risperidon
	Adrenergik	A1, A2, B1-B3	NE dan E	Metoksamin Isoproterenol	Propanolol Atenolol
	GABAergik	GABAB	GABA	Na Oksibet	Paclofen Saklofen
	Glutamat metabotropic	mglu 1-8	Glutamat	NDMA L-glutamat	Ketamin Memantin

Tipe Reseptor	Famili	Subfamili/ Subtipe	Ligan endogen	Ligan eksogen	
				Agonis	Antagonis
	Serotoninerjik	5-HT1, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7	5-HT	Sumatriptan Metoklopramid	LSD Ketanserin
NHRs					
	Estrogen (3-hidroks steroid)	α dan β	Estron, 17 β -estradiol	Fitoestrogen beberapa polibrominat di fenil eter	Tamoksifen Raloksifen
	3-ketosterid	Androgen	Testosteron, dihidrotestosteron	Mibolerone and methyltrienolone	Enzalutamide, apalutamide,
		Glukokortikoid	Kortisol, kortison	Dexamethasone and prednisolone	Mifepristone
		Mineralokortikoid	Aldosteron	11-Deoxycorticosterone kortisol	Spirolactone progesteron
		Progesteron	Progesteron	Progesterone, norethindrone, levonorgestrel	Asoprisnil and other SPRMs.
Reseptor katalitik					
		Tipe II: Insulin (InsR, IGF1R, IRR)	Insulin, IGFs	Astapatide	5-Iodotubercidin

Singkatan: AMPA, asam α -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat; ANP, peptida natriuretik atrium; BNP, peptida natriuretik otak; tipe C, peptida natriuretik tipe C; EGF, faktor pertumbuhan epidermal; IGF, faktor pertumbuhan mirip insulin; GABA, asam γ aminobutirat; GPCR, reseptor berpasangan protein G; LGIC, saluran ion berpagar ligan; NMDA, N-metil-D-aspartat; NHR, reseptor hormon nuklir; NPR, reseptor peptida natriuretik.

Misalnya, ada dua subfamili utama reseptor kolinergik, nikotinik dan muskarinik. Reseptor kolinergik nikotinik diaktifkan secara selektif oleh agonis nikotin dan diblokir secara selektif oleh obat-obatan seperti kurare. Sebaliknya, reseptor kolinergik muskarinik diaktifkan secara selektif oleh agonis muskarin dan diblokir secara selektif oleh antagonis atropin (lihat Bab 10). Nikotin dan kurare pada dasarnya tidak memiliki efek pada reseptor kolinergik muskarinik, dan muskarin dan atropin pada dasarnya tidak memiliki efek pada reseptor kolinergik nikotinik. Baik subfamili reseptor kolinergik nikotinik maupun muskarinik, seperti halnya sebagian besar neurotransmitter lainnya, terdiri dari beberapa subtipe. Ini dibahas dalam bab-bab berikutnya. Situasinya rumit karena beberapa subtipe reseptor untuk satu pemancar dapat hidup berdampingan pada satu sel,

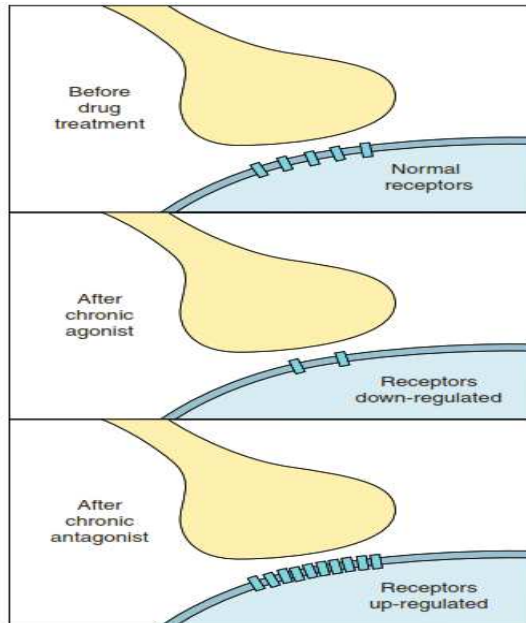
sehingga meningkatkan kemungkinan bahwa satu pemancar dapat menyampaikan beberapa pesan ke sel yang sama. Pesan-pesan ini mungkin saling bertentangan, saling melengkapi, atau independen. Misalnya, berbagai kombinasi reseptor adrenergik dapat hadir pada sel yang sama. Reseptor adrenergik β_1 mengaktifkan adenilil siklase melalui protein G (G_s). Karena reseptor adrenergik α_2 menghambat adenilil siklase melalui protein G yang berbeda (G_i), sinyal yang saling antagonis akan dihasilkan oleh keberadaan kedua sub tipe sebagai respons terhadap neurotransmitter yang sama, NE. Dengan cara yang sama, sinyal aditif dapat dihasilkan oleh keberadaan reseptor adrenergik β_2 , yang juga mengaktifkan adenilil siklase melalui G_s , atau sinyal independen dapat dihasilkan oleh keberadaan reseptor adrenergik α_1 , yang mengaktifkan fosfolipase C (Gbr.8). Secara keseluruhan, respons dari satu sel ke satu pemancar tunggal (atau obat yang meniru suatu neurotransmitter) bergantung pada jenis dan proporsi relatif sub tipe reseptor yang ada di dalam sel.



GAMBAR 3. Aktivasi beberapa reseptor oleh satu pemancar: dampak pada transduksi sinyal. Koaktivasi lebih dari satu sub tipe reseptor untuk NE dapat

menghasilkan respons pembawa pesan kedua, yang bersifat berlawanan, aditif, atau independen. Protein G ditunjukkan untuk stimulasi (Gs), penghambat (Gi), dan fosfolipase (Gq). NE, Norepinefrin; AC, adenilil siklase; ATP, adenosin trifosfat; PLC, fosfolipase C; PIP₂, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat; IP₃, inositol 1,4,5-trisfosfat; DAG, 1,2-diasilgliserol.

Akhirnya, penting untuk menyadari bahwa jumlah reseptor dalam membran plasma sel tidaklah statis (Gbr. 16). Jumlah reseptor dapat meningkat atau menurun di bawah pengaruh mekanisme hormonal. Jumlah reseptor yang berubah yang disebabkan oleh internalisasi atau degradasi memiliki perjalanan waktu yang menengah, sedangkan laju sintesis reseptor yang berubah terjadi lebih lambat. Reseptor juga dapat diatur ke atas, dan fenomena ini dapat mengakibatkan hipersensitivitas reseptor. Peningkatan regulasi dapat terjadi setelah reseptor terpapar antagonis, atau penghambatan sintesis atau pelepasan pemancar. Selain itu, hormon lain dapat meningkatkan jumlah reseptor. Misalnya, produksi hormon tiroid yang berlebihan dapat meningkatkan sintesis reseptor adrenergik b dalam jaringan jantung, yang menyebabkan beberapa tanda dan gejala penyakit Graves (lihat Bab 42). Dengan demikian, jumlah reseptor permukaan sel, dan dengan demikian sensitivitas hormon, dapat diatur secara terus-menerus. Sifat biologi reseptor ini dapat dimanfaatkan secara terapeutik. Misalnya, selama trimester ketiga kehamilan, di bawah pengaruh hormon nuklir, jumlah reseptor adrenergik b₂ pada otot polos rahim meningkat secara dramatis, yang memungkinkan penggunaan agonis adrenergik b₂ selektif, seperti terbutaline, untuk menunda persalinan prematur.



Gambar. 4. Paparan jangka Panjang agonis dan antagonis receptor akan menyebabkan perubahan pada densitas receptor (Up-regulation receptor)

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton. L and Knollmann. (2023). Goodman Gillman Manual of Pharmacology therapeutics.pdf.
- Brunton.L, Dandan.R.H, K. B. (2018). Feminist aesthetics. In The Routledge Companion to Aesthetics.
<https://doi.org/10.4324/9780203813034>
- Dipiro, J., D. (2008). Pharmacoterapy hand book (seventh edition). In Mc Graw-Hill Medical Publishing Division. LMC.
- Dipiro.J.T, Yee.GF.C, Posey. L.M, haines.S.T, N. T. D. E. . (2020). PHARMACOTHERAPY A Pathophysiologic Approach (11th ed.).
- Wecker. (2010). Brody's Human Pharmacology Molecular to Clinical (Fifth Edition).

BIODATA PENULIS

Apt. Yuni Andriani. S.Si. M,Si lahir di Jambi, pada 07 Juni 1983. Menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker di Jurusan Farmasi Fakultas FMIPA Universitas Padjadjaran dan S2 di Kelompok Keilmuan Farmakologi Toksikologi, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Adiwangsa Jambi.

BAB 9

Interaksi Terkait Reseptor

apt. Rika Puspita Sari, S. Farm., M.Si.

A. Pendahuluan

Obat merupakan senyawa kimia yang dapat berinteraksi secara selektif dengan sistem biologi. Obat dapat memicu suatu sistem dan menghasilkan efek, dapat menekan suatu sistem, atau berinteraksi secara langsung dengan suatu sistem tetapi dapat memodulasi efek dari obat lain. Reseptor merupakan suatu makromolekul seluler yang secara spesifik dan langsung berkaitan dengan ligan (obat, hormon, neurotransmitter) untuk memicu proses biokimiawi antara dan di dalam sel yang akhirnya menimbulkan efek. Reseptor merupakan senyawa biopolimer dalam tubuh organisme yang dapat berinteraksi dengan senyawa kimia tertentu sehingga menghasilkan tanggapan biologis. Secara umum, reseptor merupakan suatu protein integral, misalnya makromolekul polipeptida yang tertanam pada lapisan fosfolipida pada membran sel. Reseptor bekerja dalam lingkungan membran sel sehingga sifat dan mekanisme aksi dari reseptor akan tergantung pada lingkungan kimia dari membran fosfolipid. Selain di membran sel, beberapa reseptor juga terdapat di dalam sitoplasma dan membran inti sel.

Reseptor berfungsi untuk mengenal dan mengikat suatu ligan/obat dengan spesifisitas yang tinggi dan meneruskan signal tersebut ke dalam sel melalui beberapa cara yaitu (1) perubahan permeabilitas membran; (2) pembentukan *second messenger*; (3) mempengaruhi transkrip gen.

B. Konsep Interaksi Obat-Reseptor

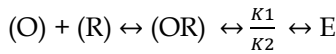
Interaksi obat dengan reseptor dibagi atas beberapa teori, diantaranya :

1. Teori klasik

Teori klasik menyebutkan bahwa respon biologis timbul bila interaksi antara tempat atau struktur dalam tubuh yang karakteristik atau sisi reseptor, dengan molekul asing yang sesuai atau obat, dan satu sama lain merupakan struktur yang saling mengisi. Ehrlich (1907) memperkenalkan istilah reseptor dan membuat konsep sederhana tentang interaksi obat-reseptor yaitu *corpora non agunt nisi fixata*, atau obat tidak dapat menimbulkan efek tanpa mengikat reseptor.

2. Teori pendudukan

Clark memperkirakan bahwa satu molekul obat akan menempati satu sisi reseptor dan obat harus diberikan dalam jumlah yang lebih agar tetap efektif selama proses pembentukan kompleks. Obat (O) akan berinteraksi dengan reseptor (R) membentuk kompleks obat reseptor (OR). Proses interaksi ini dapat dijelaskan dengan mekanisme reaksi berikut.



K1 = kecepatan pengambungan

K2 = kecepatan disolusi

E = efek biologis yang dihasilkan

3. Teori Gangguan Makromolekul

Belleau memperkenalkan teori model kerja obat yang disebut teori gangguan molekul. Interaksi mikromolekul obat dengan makromolekul protein/reseptor dapat menyebabkan terjadinya perubahan bentuk konformasi reseptor. Teori ini tergambar dalam adanya gangguan sebagai berikut.

- a. Gangguan konformasi spesifik (*specific conformation perturbation* = SCP)
- b. Gangguan konformasi tidak spesifik (*non conformation perturbation* = NSCP).

Obat agonis adalah obat yang mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk SCP sehingga menimbulkan respon biologis. Obat antagonis adalah obat yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk NSCP sehingga menimbulkan efek pemblokasi.

Pada teori ini ikatan hidrofob merupakan faktor penunjang yang penting dalam proses pengikatan obat-reseptor. Beberapa jenis ikatan obat dan reseptor, diantaranya :

(1) Ikatan kovalen

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan 100 kkal/mol. Interaksi obat-reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu seperti obat antikanker.

(2) Ikatan ion

Ikatan ion merupakan ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatis antara ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan semakin berkurang bila jarak antar ion makin jauh dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya. Makromolekul dalam sistem biologis yang berfungsi sebagai komponen reseptor mengandung gugus protein dan asam nukleat yang bervariasi, mempunyai gugus kation dan anion potensial tetapi hanya beberapa saja yang dapat terionisasi pada pH fisiologis. Gugus kation protein berupa gugus amino yang terdapat pada asam-asam amino seperti lisin, glutamin, asparagin, arginin, glisin dan histidin. Gugus-gugus aminoprotein berupa gugus-gugus karboksilat, misal pada asam aspartat dan glutamat, gugus sulfhidril, misal pada metionin dan gugus fosforil, misal pada asam nukleat. Obat yang mengandung gugus kation potensial seperti R_3NH^+ , R_4N^+ , dan $R_2C=NH_2^+$, maupun anion potensial, seperti $RCOO^-$, RSO_3^- , dan $RCOS^-$ dapat membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah.

(3) Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap seperti OH-O, OH-N, OH-F, NH-O, NH-H dan NH-F. ada dua ikatan hidrogen yakni

ikatan hidrogen intramolekul (terjadi dalam suatu molekul) dan ikatan hidrogen intermolekul (terjadi antar molekul-molekul). Kekuatan ikatan intermolekul lebih lemah dibandingkan dengan intramolekul.

(4) Ikatan ion

Adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom lainnya, seperti O dan N, akan membentuk distribusi elektron tidak simetris atau dipol yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah.

(5) Ikatan Van Der Waals

Ikatan van der Waals merupakan kekuatan tarik menarik antar molekul atau atom yang tidak bermuatan dan letaknya berdekatan atau jaraknya $\approx 46\text{\AA}$. Ikatan ini terjadi karena sifat kepolarisasian molekul atau atom. Meskipun secara individu lemah tetapi hasil penjumlahan ikatan van der Waals merupakan faktor pengikat yang cukup bermakna, terutama untuk senyawa-senyawa yang mempunyai berat molekul tinggi. Ikatan van der Waals terlibat pada interaksi cincin benzen dengan daerah bidang datar reseptor dan pada interaksi rantai hidrokarbon dengan makromolekul atau reseptor.

(6) Ikatan hidrofob

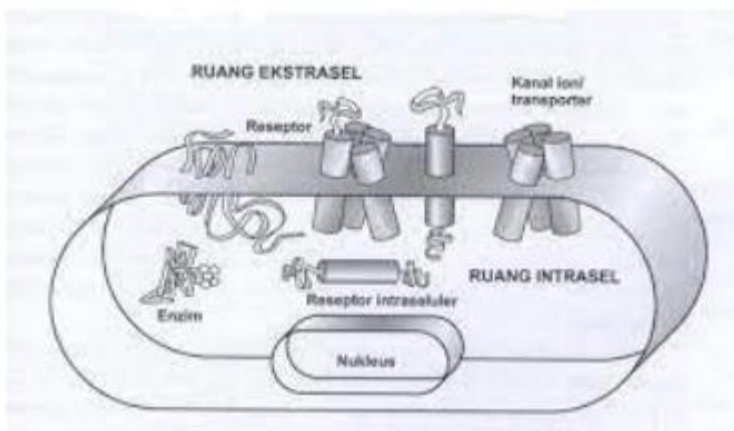
Ikatan hidrofob merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air disekelilinginya akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur quasi-crystalline. Bila dua daerah non polar, seperti gugus hidrokarbon molekul obat dan daerah non polar reseptor, bersama-sama berada dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan sehingga jumlah molekul air yang kontak dengan daerah-daerah non polar tersebut menjadi berkurang. Akibatnya struktur quasi-crystalline akan pecah menghasilkan peningkatan entropi yang digunakan untuk isolasi struktur non polar. Peningkatan energi bebas ini dapat menstabilkan molekul air sehingga

tidak kontak dengan daerah non polar. Penggabungan demikian disebut dengan ikatan hidrofob.

(7) Transfer muatan

Kompleks yang terbentuk antara dua molekul melalui ikatan hidrogen merupakan kasus khusus dari fenomena umum kompleks donor-aseptor yang distabilkan melalui daya tarik menarik elektrostatis antara molekul donor elektron dan molekul aseptor elektron. Baker mengelompokkan kompleks transfer muatan menjadi dua senyawa yaitu yang berfungsi sebagai donor elektron dan sebagai aseptor elektron.

Interaksi obat dengan reseptor merupakan kunci konsep dalam farmakologi yang menjelaskan bagaimana obat mempengaruhi fungsi sel melalui reseptor. Interaksi obat ini melibatkan ikatan obat pada reseptor yang dapat memicu respon biologis, baik positif (agonis) maupun negatif (antagonis). Mekanisme interaksi obat-reseptor melibatkan ikatan antara molekul obat dengan reseptor yang merupakan protein spesifik di permukaan atau di dalam sel. Ikatan bisa bersifat reversibel (non kovalen) atau reversibel (kovalen).



Gambar 1 Ikatan Obat-Reseptor pada Ruang Ruang Ekstrasel

Reseptor merupakan makromolekul protein seluler yang bersifat spesifik dalam berikatan langsung dengan ligan (hormon, neurotransmitter dan obat). Khususnya dalam terapi molekuler, reseptor sel digunakan sebagai target aksi

dengan hasil efikasi yang tepat, reseptor dopamin merupakan salah satu jenis reseptor *g-protein coupled* yang dapat menstimulasi dan menghambat adenilat siklase. Diketahui bahwa reseptor dopamin memegang peran dalam kinerja kontrol pergerakan, fungsi kognitif dan fungsi peredaran darah. Oleh karena itu, reseptor dopamin menjadi satu target aksi obat khususnya dalam terapi penyakit seperti skizofrenia dan parkinson.

Gaya yang terlibat dalam interaksi obat-reseptor dapat diasumsikan berada dalam keadaan energi yang rendah seperti energi kompleks obat-reseptor. K_{on} merupakan konstanta kecepatan pembentukan kompleks obat-reseptor yang tergantung pada konsentrasi obat dan reseptor. K_{off} merupakan konstanta kecepatan peruraian kompleks obat-reseptor yang bergantung pada konsentrasi kompleks obat-reseptor.

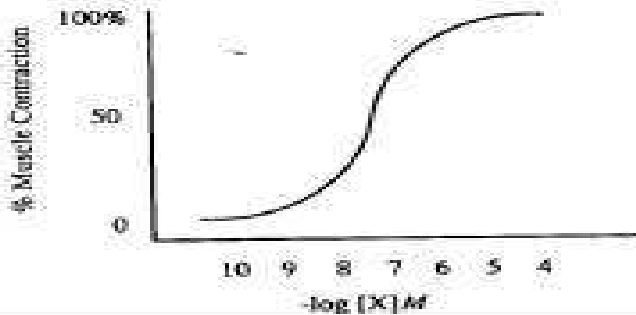
Ikatan yang terbentuk secara spontan antar atom sebanding dengan penurunan energi bebas (ΔG), oleh karena itu nilai ΔG negatif. Perubahan nilai energi bebas berhubungan dengan konstanta kesetimbangan ikatan (*binding equilibrium constant*) K_{eq} .

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq}$$

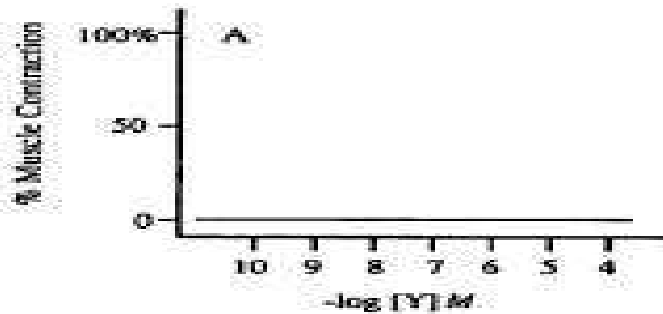
Secara umum ikatan yang terjadi antara obat dengan reseptor merupakan ikatan non kovalen yang lemah. Akibatnya, efek yang dihasilkan bersifat reversibel. Oleh karena hal tersebut, obat menjadi tidak aktif ketika konsentrasinya dalam cairan ekstraseluler menurun. Sering kali, efek obat diharapkan mampu berlangsung selama jangka waktu tertentu hingga efek farmakologinya berakhir. Pada obat-obat stimulan SSP dan depresan, durasi efek yang diperlama bisa berakibat negatif. Kadang kala kita menginginkan efek obat berlangsung lama dan bahkan bersifat irreversibel. Contoh obat-obat yang diharapkan mempunyai efek tersebut antara lain adalah agen-agen kemoterapi. Agen kemoterapi merupakan suatu obat yang berefek secara selektif pada organisme asing atau sel tumor untuk membentuk kompleks obat-reseptor yang bersifat irreversibel sehingga efek toksik obat bisa berlangsung lama. Untuk kasus ini diperlukan suatu ikatan kovalen.

Tipe-tipe senyawa yang berikatan dengan reseptor dapat dikategorikan menjadi agonis, antagonis, partial agonis. Suatu

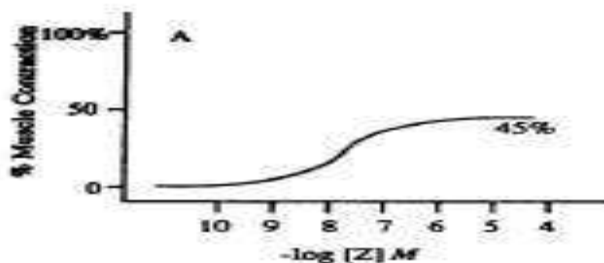
agonis merupakan suatu senyawa (obat) dimana bila berikatan dengan reseptor tidak dapat menimbulkan efek. Ada dua tipe antagonis yaitu antagonis kompetitif dan antagonis nonkompetitif. Antagonis kompetitif merupakan tipe antagonis yang paling banyak ditemui, senyawa tipe ini dapat berikatan pada sisi reseptor yang sama dengan agonis atau senyawa ini mengganggu secara langsung ikatan agonis dengan reseptor. Antagonis non kompetitif merupakan senyawa yang berikatan dengan reseptor tetapi pada sisi yang berbeda dengan agonis. Partial agonis merupakan suatu senyawa (obat) bila berikatan dengan reseptor dapat menimbulkan respon tetapi respon yang dihasilkan tidak maksimal. Suatu partial agonis mempunyai sifat sebagai suatu agonis dan antagonis.



Gambar 2 Kurva Dosis-Respon Untuk Agonis



Gambar 3 Kurva Dosis-Rspon Untuk Antagonis



Gambar 4 Kurva Dosis Respon Untuk Agonis Partial

Secara umum, ada banyak kemiripan struktur diantara seri senyawa agonis, tetapi hanya sedikit kemiripan struktur diantara seri senyawa antagonis. Peredaan struktur antagonis tidaklah mengherankan karena suatu reseptor dapat diblok dengan mudah oleh suatu antaonis dengan cara menduduki sisi aktif yang akan diduduki oleh agonis. Lebih mudah untuk mendesain suatu molekul yang mengeblok sisi respetor dari pada mendesain suatu molekul yang berinteraksi dengan sisi aktif reseptor untuk menimbulkan respon. Suatu agonis bisa diubah menjadi antagonis dengan modifikasi struktur yang tepat.

Ada dua kategori umum senyawa yang dapat berikatan dengan reseptor (1) senyawa yang terjadi secara alami dlaam tubuh seperti hormon, neurotransmitter dan agen lain yang memodifikasi aktivitas seluler dan (2) xenobiotik, merupakan suatu senyawa yang asing untuk tubuh. Semua zat-zat kimia yang terjadi secara alami dalam tubuh diketahui berperan sebagai agonis, tetapi kebanyakan xenobiotics yang berinteraksi dengan reseptor adalah antagonis.

Selektivitas respetor sangat penting, tetapi sering kali sukar untuk membuat suatu senyawa yang sleketif terhadap respetor tertentu karena struktur reseptor pada umumnya tidak diketahui. Banyak obat mempunyai aktivitas farmakologis pada berbagai reseptor dan beberapa diantaranya tidak berhubungan dengan penyakit yang sedang diobati. Hal ini bisa memicu efek samping seperti obat NSAID yang menyebabkan tukak lambung. Konfiruturasi suatu senyawa berperan penting terhadap ikatan antara obat dengan reseptor.

Salah satu jenis obat yang berperan pada neurotransmitter yaitu dopamin, dopamin mengakibatkan terjadinya RDS (*Reward Depletion Syndrome*) yang menyusun sintesis dalam asam amino tirosin terminal sinaptik yang kemudian akan dikeluarkan di celah adaptor. Dopamin merupakan neurotransmitter endokrin dan memiliki peran penting untuk mengontrol motorik, motivasi, gairah, kognisi dan kepuasan dan sifat tingkat rendah misalnya menyusui dan pornografi.

Ada beberapa tipe reseptor dopamin, yaitu dibagi dalam dua kelompok, yaitu merangsang D1 dan D5 pembentukan cAMP dengan aktivasi menstimulasi protein G. kelompok kedua mengandung reseptor D2, D3 dan D4. reseptor D2 menghambat pembentukan cAMP mengaktifkan G-arrestin. Setiap struktur molekul obat harus mengandung bagian yang secara bebas dapat menunjang afinitas interaksi obat-reseptor dan memiliki efisiensi untuk menimbulkan respon biologis sebagai pembentukan kompleks. Efek biologis obat setara dengan kecepatan kombinasi obat-reseptor dan bukan jumlah reseptor yang didudukinya. Tipe kerja obat ditentukan oleh kecepatan penggabungan (asosiasi) dan peruraian (disosiasi) kompleks obat-reseptor dan bukan dari pembentukan kompleks obat-reseptor yang stabil.

Beberapa jenis reseptor, diantaranya reseptor terhubung kanal ion, reseptor terhubung enzim, reseptor terkopling protein G, reseptor nuklear. Reseptor terhubung protein G (GPCR) disebut juga reseptor metabotropik yang berada di sel membran dan responnya terjadi dalam hitungan detik. GPCR mempunyai rantai polipeptida tunggal dengan 7 heliks transmembran. Transduksi sinyal terjadi dengan aktivasi bagian protein G yang kemudian memodulasi/mengatur aktivitas enzim atau fungsi kanal. Reseptor terhubung kanal ion berada di membran sel, dan disebut juga reseptor ionotropik. Reseptor terjadi dalam hitungan milidetik. Kanal merupakan bagian dari reseptor. Reseptor nikotinik asetilkolin ditemukan di otot skelet, ganglion sistem saraf simpatik dan parasimpatik, neuron sistem saraf pusat dan sel non neural. Reseptor ini terbagi dalam lima subunit yaitu subunit $\alpha 1$, $\beta 1$, γ atau ϵ dan δ yang melintasi membran, membentuk kanal polar. Masing-masing subunit terdiri dari 4 segmen transmembran, segmen ke-2 (M2)

membentuk kanal ion. Domain N-terminal ekstraseluler masing-masing subunit mengandung 2 residu sistein yang dipisahkan oleh 13 asam amino membentuk ikatan disulfida yang membentuk loop, dan merupakan binding site untuk agonis. Reseptor terhubung transkripsi gen disebut juga reseptor nuklear (walaupun beberapa ada di sitosol), dan merupakan reseptor sistolik yang kemudian bermigrasi ke nukleus setelah berikatan dengan ligand seperti glukokortikoid. Reseptor terhubung enzim merupakan protein transmembran dengan bagian besar ekstraseluler yang mengandung binding site untuk ligan dan bagian intraseluler memiliki enzim.

DAFTAR PUSTAKA

- Anas, Y., Nugroho, A.E., Riyanto, S. (2021). Kajian Reversibilitas Interaksi Marmin Terhadap Reseptor Histamin H₁, Asetilkolin Muskarinik Ach-M₃ dan β_2 -Adrenergik. *J.Allergy Clin Immunol.* 11(2): 18-24.
- Dinata, D., Peni, M.I., dan Asnawi, A. (2023). Identification of Angiotensin Receptor Blocker II Ligands From Gotu Kola (*Centella asiatica*L.) Extract: an In Silico Study. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage.* 5(2): 196-206.
- Fahma, S., Ardiyanto, B., Brata, A., Estiningsih, D., dkk. (2024). Farmakologi Dasar dan Klinik. *Cetakan Pertama.* Jawa Tengah: PT. Media Pustaka Indo.
- Fitri, S.I. (2022). Literatur Review: Polimorfisme Gen DRD1 rs1799732 (-141c) Terhadap Aripiprazol Pada Pasien Skizofrenia. *Jurnal Sains dan Kesehatan.* 2(1): 214-221.
- Fransiska, A.N., Pratama, A.A., Nurayuni, T., Wulandari, P., dkk. (2022). Review: Target Aksi Obat Terhadap Reseptor Dopamin. *Jurnal Pendidikan dan Konseling.* 4(6): 8706-8715.
- Gomes, F.V. (2021). Beyond Dopamine Receptor Antagonism: New Targets for Schizophrenia Treatment and Prevention. *International Journal of Molecular Science.* 29(3): 4467-4480.
- Ikawati, Z. (2018). Farmakologi Molekuler Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Rizqiah, A., dan Damayanti, A. 2022. Review Interaksi Obat-Obat Potensial Terapi Antibiotik Pada Infeksi Saluran Pernapasan Pasien Anak Rawat Inap di Rumah Sakit. *Jurnal of Pharmacy Science and Technology.* 3(2): 47-54.
- Rollando., Kurniawan, C.D. (2017). Pengantar Kimia Medisinal. Edisi Pertama. Jawa Timur: CV Seribu Bintang.

BIODATA PENULIS

apt. Rika Puspita Sari lahir di Minas, pada 19 April 1987. Menyelesaikan pendidikan S1 di Sekolah Tinggi Ilmu Universitas Ifarmasi Bandung dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada Delitua.

BAB 10

Variabilitas Respons Farmakodinamik

apt. Humaira Fadhilah, M.Farm

A. Variabilitas Respons Farmakodinamik

Variabilitas Farmakodinamik adalah perbedaan respon individu terhadap obat yang disebabkan oleh faktor faktor yang mempengaruhi farmakodinamik. Variabilitas respon obat antar individu disebabkan oleh faktor genetik, penyakit tambahan, umur, berat badan dan lingkungan. Variabilitas perlu diperhatikan untuk langkah menentukan dosis yang tepat untuk mendapatkan efek maksimal namun menghindari efek toksis.

Keragaman antar individu yang besar dalam memberikan respons terhadap obat tetap terjadi meskipun telah dilakukan penyesuaian konsentrasi obat dalam plasma hingga tercapai nilai yang di targetkan (Goodman & Gilman, 2023).

Individu yang berbeda menunjukkan besaran respons yang berbeda terhadap konsentrasi obat tunggal atau serupa yang sama ketika koreksi yang sesuai telah dilakukan terhadap perbedaan potensi, efikasi maksimal dan kemiringan. Namun kenyataannya hasil antara individu tidak sama dalam merespon obat dengan konsentrasi yang sama (Goodman & Gilman, 2023).

Variabilitas respon antar pasien merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien. Sebagian pasien dapat mengalami Adverse Drug Reaction (ADR) maupun efek subterapeutik pada pemberian obat. Salah satu faktor yang mempengaruhi adalah variabilitas genetik antar individu (HY *et al*, 2020).

Klopidogrel merupakan obat yang mempunyai variabilitas farmakokinetik dan farmakodinamik tinggi pada setiap individu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa

respons klopidoogrel dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, Indeks Massa Tubuh (IMT), berat badan, polimorfisme genetik dan interaksi obat (Jiang XL *et al*, 2015).

Sifat farmakodinamika juga dapat mempengaruhi outcome klinis dimana pada kadar yang sama, obat dapat memberikan efek farmakologi yang berbeda karena dipengaruhi oleh kepekaan reseptor (Mozayani *et al.*, 2015).

Variabilitas farmakodinamik dapat memiliki implikasi yang signifikan dalam terapi obat. Oleh karena itu penting mempertimbangkan faktor yang mempengaruhi variabilitas farmakodinamik dalam pengembangan dan penggunaan obat.

Strategi yang dapat digunakan untuk mengatasi variabilitas farmakodinamik antara lain pengembangan obat yang lebih spesifik dan efektif, penyesuaian dosis obat berdasarkan faktor-faktor yang mempengaruhi variabilitas farmakodinamik dan pemantauan respons obat secara ketat.

B. Faktor-faktor Variabilitas Respons Farmakodinamik

Faktor-faktor yang mempengaruhi variabilitas farmakodinamik adalah :

1. Genetik

Faktor genetik penentu utama variabilitas normal efek obat dan bertanggung jawab atas sejumlah perbedaan aktivitas farmakologi kuantitatif dan kualitatif yang menonjol. Prinsip genetika manusia menggunakan lokus-lokus genetik yang mengodekan protein yang terlibat dalam perlakuan obat misalnya enzim yang memetabolisme obat, protein pembawa dan reseptor (Goodman & Gilman, 2023).

Akibat variasi farmakogenetik meliputi berubahnya bersihan obat yang menyebabkan kelebihan dosis secara fungsional pada individu yang tidak dapat memetabolisme senyawa tersebut, kegagalan mengkonversi *prodrug* menjadi obat yang aktif, berubahnya farmakodinamik (misalnya anemia hemolitik akibat defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase dan reaksi idiosinkratik obat seperti anemia aplastik atau hepatotoksitas (Goodman & Gilman, 2023).

Variasi genetik berperan terhadap sifat farmakodinamik obat. Variasi genetik terjadi pada metabolisme obat, transporter obat dan protein target obat serta protein yang berkaitan dengan penyakit. Polimorfisme genetik dapat mempengaruhi efektivitas obat dan risiko toksisitas. Gen target obat dapat mengubah mekanisme farmakodinamika dengan mempengaruhi sensitivitas terhadap obat di Lokasi targetnya (Dipiro, 2021).

2. Usia

Usia dapat mempengaruhi farmakodinamik. Perubahan fisiologis dan biologis sering terjadi dapat mempengaruhi respons tubuh terhadap obat. Faktor yang mempengaruhi antara lain perubahan fungsi organ (ginjal, hati, jantung), perubahan komposisi tubuh (lemak, air, massa otot), perubahan kadar hormon dan perubahan fungsi sistem saraf.

Obat banyak dikembangkan pada usia dewasa dan muda hingga setengah baya. Pada titik ekstrem, terdapat perbedaan individual dalam hal respon terhadap obat dimana perlu perubahan substansial pada dosis dan regimen untuk menghasilkan efek yang diinginkan pada usia muda dan sangat tua (Goodman & Gilman, 2023).

3. Anak-anak

Anak-anak memiliki perbedaan fisiologis dan biologis dibandingkan dengan orang dewasa sehingga respons tubuh terhadap obat dapat berbeda. Faktor yang mempengaruhi farmakodinamik adalah perkembangan organ tubuh yang belum matang, perbedaan rasio tubuh dan komposisi lemak, kadar hormon yang berbeda, fungsi ginjal dan hati yang belum matang. Dosis dan pemilihan obat untuk anak-anak perlu disesuaikan dengan usia kondisi fisiologis mereka.

Perbedaan farmakodinamik antara anak-anak dan dewasa telah menyebabkan munculnya hasil terapi dan efek samping yang tidak diharapkan. Contohnya, bila orang dewasa diberi antihistamin dan barbiturat maka secara umum akan timbul sedasi namun obat ini justru

menyebabkan banyak anak menjadi hiperaktif. Terapi jangka panjang fenobarbital dapat memberikan efek signifikan pada kemampuan belajar dan perilaku anak-anak (Goodman & Gilman, 2023).

4. Lanjut Usia

Perubahan dalam farmakodinamik mempengaruhi faktor penting dalam pengobatan pasien lanjut usia. Obat yang menekan sistem syaraf pusat menyebabkan peningkatan efek pada konsentrasi berapapun dalam plasma. Perubahan fisiologis dan hilangnya fleksibilitas homeostatis dapat meningkatkan sensitivitas terhadap efek obat yang tidak diinginkan seperti hipotensi akibat obat psikotropika dan perdarahan akibat antikoagulan walaupun dosisnya telah disesuaikan berdasarkan pertimbangan perubahan farmakokinetik yang berhubungan dengan usia.

Pada kelompok usia geriatric terdapat perubahan terkait fungsi fisiologis, farmakokinetik serta farmakodinamik. Penggunaan obat-obat golongan opioid membutuhkan dosis awal yang lebih rendah 25-50% dibandingkan dengan kelompok usia dewasa (Mahmud, 2022).

Pharmacodynamic change in the elderly, diketahui bahwa geriatric lebih sensitif terhadap anestesi inhalasi dan opioid daripada orang dewasa yang lebih muda. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa geriatric lebih sensitif terhadap obat penenang dan efek deliriogenik dari opioid dan dosis harus dikurangi. Selain itu, karena perubahan anatomi dan fisiologi paru pada geriatric (peningkatan kapasitas penutupan, penurunan kapasitas residual fungsional dan penurunan kekuatan batuk untuk membersihkan secret) dan juga refleks saluran napas tertekan dan respons ventilasi hipoksia dan hiperkapnia ditumpulkan dengan opioid (Leung, 2021).

5. Jenis kelamin

Perbedaan fisiologis dan hormonal antara laki-laki dan perempuan dapat mempengaruhi respons tubuh terhadap obat, sehingga efektivitas dan keamanan obat dapat berbeda antara kedua jenis kelamin. Beberapa contoh faktor yang mempengaruhi farmakodinamik berdasarkan jenis kelamin adalah perbedaan kadar hormon, perbedaan distribusi lemak tubuh, perbedaan fungsi ginjal dan hati. Oleh karena itu, penting untuk mempertimbangkan jenis kelamin dalam pengembangan dan penggunaan obat.

Data tentang efek spesifik jenis kelamin-gender pada farmakokinetik, serta keamanan dan kemanjuran berbagai obat, mulai bermunculan. Meskipun demikian, perekrutan perempuan untuk penelitian klinis tidak memadai, terutama selama fase awal. Secara umum, perbedaan farmakokinetik antara pria dan wanita lebih banyak dan konsisten daripada perbedaan dalam farmakodinamik. Akan tetapi, perbedaan farmakodinamik jenis kelamin-gender kini semakin banyak diidentifikasi pada tingkat molekuler. Kini bahkan menjadi jelas bahwa jenis kelamin-gender mempengaruhi farmakogenomik dan farmakogenetik. Perbedaan terkait jenis kelamin telah dilaporkan untuk beberapa parameter, dan secara konsisten ditunjukkan bahwa perempuan memiliki profil keamanan yang lebih buruk, dengan reaksi merugikan obat lebih sering dan parah pada perempuan daripada pada pria. Secara keseluruhan, status farmakologis perempuan kurang dipelajari dengan baik dibandingkan dengan pria dan memerlukan lebih banyak perhatian. Desain studi klinis dan praklinis harus memiliki pendekatan berbasis jenis kelamin-gender dengan tujuan menyesuaikan terapi dengan kebutuhan dan masalah individu (Franconi, F., & Campesi, I, 2014).

Perbedaan jenis kelamin mempengaruhi farmakodinamik. Pada tahun 1990, FDA meninjau kembali pentingnya memasukkan wanita pada uji klinis tahap awal. Diharapkan bahwa pada suatu saat obat yang dapat disetujui,

database yang ada akan cukup lengkap untuk memungkinkan dilakukannya penilaian farmakodinamik dan keamanan secara rasional setiap jenis kelamin (Sherman *et al.*, 1995 ; Haris *et al.*, 1995).

6. Interaksi Farmakodinamik Obat

Interaksi farmakodinamik obat dapat mempengaruhi respons obat dan meningkatkan risiko efek samping sehingga penting untuk mempertimbangkan interaksi ini dalam pengembangan dan penggunaan obat. Dalam memahami interaksi farmakodinamik dapat meningkatkan efektivitas dan keamanan obat serta mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan.

Terdapat sejumlah contoh obat yang berinteraksi pada lokasi reseptor yang umum atau yang memiliki efek aditif atau penghambatan karena kerjanya pada lokasi yang berbeda di suatu organ. Yang seringkali diabaikan adalah adanya keseragaman efek banyak obat. Fenotiazin merupakan antagonis α -adrenergik yang efektif, banyak antihistamin dan antidepresan trisiklik yang merupakan antagonis reseptor muskarinik yang kuat. Kerja minor obat ini menyebabkan terjadinya interaksi obat (Goodman & Gilman, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Dipiro, Joseph T. (2021). Farmakoterapi : pendekatan patofisiologis. Alih Bahasa, Ema Pristi Yunita et al. Jakarta : EGC
- Franconi, F., & Campesi, I. (2014). Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *British journal of pharmacology*. Feb;171(3), 580-594.
- Goodman&Gillman. (2012). Dasar farmakologi terapi editor Joel G.Hardman, Lee E. Limbird ; konsultan editor Alfred Goodman Gilman ; alih Bahasa , Tim alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB ; editor edisi Bahasa Indonesia, Amalia H.Hadinata et al. Volume 4. ITB
- Harris, R.Z., Benet, L.Z., and Schwartz J.B. (1995). Gender Effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*, 50:222-239
- HY, Jefman Efendi Marzuki and Gayatri, Anggi. (2020) Farmakogenomik: Pendekatan Farmakologi Menuju Personalised Medicine. In: The 18th Annual Scientific Meeting on Pharmacology & Therapy, 5-12 Desember 2020, Jakarta.
- Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S.(2015). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet*. 54(2):147-66. doi: 10.1007/s40262-014-0230-6
- Leung JM. (2021). Geriatric Considerations. *ASA Monit*. 85(S10):15-7
- Mozayani, A. and Branum, G. (2015). Pharmacology of Legal and Illicit Drugs Book, in: Payne, J., and Byard, J. R. W. (Eds.), *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine*, 123131. Amsterdam : Elsevier
- Mahmud, Sudadi, Galang Martin Adityo. (2022). Konsiderasi analgesi Opioid Pada Pasien Geriatri. *Jurnal komplikasi Anestesi* Vol. 9 nomor 3. Agustus 2022. <https://journal.ugm.ac.id/v3/jka/article/view/8330/2663>

Sherman, L.A., Temple, R., and Merkatz, R.B. (1995). Women in clinical trials: an FDA perspective. *Science*, 269 ; 793-795

BIODATA PENULIS

Apt. Humaira Fadhilah, M.Farm lahir di Batusangkar, pada 13 November 1984. Menyelesaikan pendidikan S1 Fakultas MIPA Jurusan Farmasi Universitas Andalas, Profesi Apoteker Universitas Andalas dan S2 Pascasarjana Jurusan Farmasi Universitas Andalas. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Program Studi D3 Farmasi STIKes Widya Dharma Husada Tangerang.

BAB 11

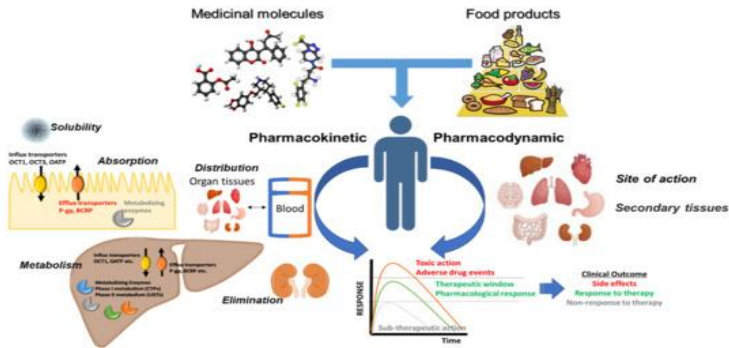
Interaksi Obat dengan Makanan

apt. Delisma Marsauli Simorangkir, M.Si.

A. Pendahuluan

Dalam kehidupan sehari-hari terdapat kebiasaan dari sebagian masyarakat yang mengkonsumsi obat dengan minuman atau makanan untuk mempermudah penelanan obat dan mengurangi rasa pahit. Beberapa cara yang dilakukan masyarakat tersebut adalah mengonsumsi obat dengan teh, susu, nasi, pisang dan sebagainya yang dapat menimbulkan interaksi obat dengan makanan yang dapat mempengaruhi efek suatu obat terhadap tubuh. (Febriyanti, 2024). Interaksi obat yang baik tentu akan berdampak positif atau sejalan dengan proses penyembuhan pada suatu penyakit tertentu yang di derita. Namun, interaksi negatif akan terjadi ketika obat yang dikonsumsi akan berinteraksi secara berlawanan karena faktor nutrisi yang terkandung pada makanan maupun minuman yang dikonsumsi secara bersamaan. (Mukti dkk. 2024).

Konstituen bioaktif yang ada dalam produk makanan dapat mengganggu jalur biologis obat dan mengubah tindakan farmakologis obat atau kadarnya dalam tubuh. Jalur ini dapat dikaitkan dengan proses penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (interaksi obat-makanan farmakokinetik) atau dengan jalur biologis yang terkait dengan tindakan farmakologis utama atau sekunder suatu obat (interaksi obat-makanan farmakodinamik). Pemberian makanan dan obat secara bersamaan dapat menyebabkan perubahan signifikan dalam bioavailabilitas obat dibandingkan dengan keadaan puasa. (Polaka, S. 2022).



Gambar 1. Gambar mekanisme farmakologis interaksi obat dengan makanan dan dampaknya terhadap hasil klinis. (Spanakis, 2022).

Obat dan makanan dapat berinteraksi secara farmakokinetika melalui proses absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan secara farmakodinamika.

1. Interaksi Farmakokinetik Obat-Makanan

a. Absorpsi.

Penyerapan obat, untuk obat yang diberikan secara oral ditentukan oleh sifat fisikokimianya, formulasi, kemampuan transportasi (aktif atau pasif) melintasi sel epitel di saluran gastrointestinal (GI) dan pemberian dalam keadaan puasa/makan. Setiap modulasi waktu transit usus dapat mengubah bioavailabilitas obat, fraksi yang mencapai sirkulasi sistemik dan mengubah konsentrasi sistemiknya. Ini sangat penting untuk obat dengan kelarutan air yang berkurang tetapi permeabilitas yang cukup. Senyawa makanan dapat memodulasi penyerapan baik melalui aktivitas biologis atau karena mekanisme fisikokimia yang mengubah lingkungan GI, sehingga mengubah sifat biofarmasi dari formulasi obat. Misalnya, ekstrak lobak telah terbukti merangsang motilitas GI secara *in vitro* melalui aktivasi jalur muskarinik. Dedak gandum dan seratnya, meskipun membantu menurunkan kolesterol, juga menghambat penyerapan statin di usus, mengubah sifat farmakodinamiknya, sewaktu diberikan bersamaan. Setelah mengalami dispersi dan pelarutan di jalur GI, molekul obat diangkut melintasi

sel epitel GI ke vena porta melalui transpor aktif. Glikoprotein P (P-gp) adalah pembawa efluks paling terkenal yang mengatur penyerapan obat-obatan (yaitu, antikanker, imunosupresan, agen kardiovaskular dan pengubah lipid, antivirus, antibiotik, antiepilepsi). Transporter efluks tambahan adalah: Protein resistensi kanker payudara (BCRP) yang diduga mencegah penyerapan senyawa toksik dan mengatur penyerapan kemoterapi, dan obat-obatan seperti prazosin, gliburida, simetidin, sulfasalazin, rosuvastatin dan lainnya, dan protein terkait resistensi multiobat 2 (MRP2) yang berperan dalam penyerapan produk kemoterapi. Mengenai transportasi masuk, itu diatur oleh superfamili SLC dan mencakup sejumlah besar pembawa seperti protein transporter anion organik (OATP); transporter kation organik (OCT); transporter oligopeptida yang bergantung proton (PEPT); transporter monoamina membran plasma (PMAT); dan transporter monokarboksilat (MCT), yang semuanya telah terbukti berperan dalam transportasi obat melintasi membran sel. Konstituen produk makanan dan suplemen dapat mempengaruhi aktivitas transporter. Aktivitas efluks P-gp telah terbukti secara in vitro dihambat oleh ekstrak rosemary, jus jeruk, ekstrak stroberi dan aprikot, asam lemak makanan, ekstrak mint, dan komponen rempah-rempah yang ditemukan dalam lada hitam (piperine), cabai (capsaicin), dan minyak wijen (sesamin) juga flavonoid seperti quercetin, rutin, genistein, dan silymarin, dan terpenoid.

b. Distribusi

Distribusi obat menggambarkan perpindahan obat yang reversibel dari darah ke organ melaluidengan volume distribusi (Vd). Vd rendah untuk obat yang sebagian besar tetap berada dalam plasma sementara nilai tinggi untuk molekul lipofilik yang didistribusikan dalam jaringan dengan lemak tubuh tinggi (yaitu, obat-obatan SSP). Mengenai obat dalam plasma, obat-obatan tersebut terikat (fb) atau

tidak terikat (fu) dengan protein plasma (yaitu, human serum albumin (HAS), glikoprotein asam- α 1) tergantung pada afinitasnya dengan protein tersebut.

c. Metabolisme

Transformasi metabolik obat terjadi melalui serangkaian jalur di hati dan dibagi menjadi dua fase (fase I dan fase II) (Gambar 2). Reaksi fase I meliputi pembentukan atau modifikasi gugus fungsi melalui oksidasi, reduksi, atau hidrolisis, sedangkan fase II adalah reaksi konjugasi. Sitokrom P450 (CYP) bertanggung jawab atas 80% dari total reaksi oksidasi fase I. CYP2D6 adalah contoh yang paling dikenal terkait variabilitas antar individu dan antar populasi. Pengujian farmakogenetik untuk CYP2D6 telah menjadi aspek klinis penting dari terapi yang dipersonalisasi, terutama karena bertanggung jawab atas metabolisme 20–25% obat seperti obat SSP dan kardiovaskular. Karakteristik unik CYP2D6 ini sering menjadikannya titik fokus untuk potensi interaksi obat. Subfamili CYP3A adalah isoenzim paling melimpah yang berperan dalam farmakokinetik obat. Isoenzim CYP3A (CYP3A4 dan CYP3A5) diekspresikan di usus halus dan hati, dan aktivitas metaboliknya mencakup 70–75% metabolisme obat. Isothiosianat dan polifenol alami lainnya yang terdapat dalam beberapa sayuran telah terbukti mengurangi aktivitas enzim CYP1A, sehingga membatasi efek PAH. CYP2C9 berpartisipasi dalam metabolisme antikoagulan kumarin (yaitu, warfarin dan acenocoumarol), sehingga merupakan tempat interaksi potensial untuk pengobatan antikoagulasi. Kasus yang diketahui adalah ginkgo biloba, dimana asam ginkgolic I dan II dapat menghambat CYP2C9, namun interaksinya dapat diabaikan. Pada Fase II, metabolisme transferase seperti UDP-glukuronosiltransferase, sulfotransferase, N-asetiltransferase, glutathione S-transferase dan metiltransferase memasukkan gugus hidrofilik ke obat awal atau metabolit yang terbentuk sebelum eliminasi ginjal. Polifenol makanan yang ditemukan dalam buah-

buahan, sayur-sayuran, anggur, minyak zaitun, teh dan produk kakao merupakan substrat potensial dan/atau penghambat enzim Fase II karena adanya gugus hidroksil (-OH) yang memberinya kesamaan struktural dengan metabolit obat. Hingga saat ini, penelitian (kebanyakan *in vitro*) telah menunjukkan potensi aktivitas penghambatan polifenol alami pada UDP-glukuronosiltransferase. Misalnya, molekul seperti asam glisiritinat (akar manis), krisin (passiflora, jamur), silymarin (milk thistle), quercetin (bawang, apel, anggur, beri, brokoli, dll.), mirisetin (tomat, jeruk, beri, anggur merah, dll.), naringenin (buah sitrus), luteolin (seledri, peterseli, brokoli, daun bawang), phloretin (apel), piceatannol (buah markisa dan blueberry), resveratrol (anggur, anggur, jus anggur), dll. Telah ditemukan menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap UGT sehingga mereka dapat berperan selama metabolisme Fase II obat dan mungkin berkontribusi dalam interaksi obat dengan makanan.

d. Eliminasi

Pembuangan obat dari tubuh terjadi melalui proses ekskresi untuk obat yang tidak dimetabolisme atau metabolitnya. Ginjal adalah organ utama eliminasi obat dan obat (atau metabolitnya) disaring melalui ginjal ke dalam urin dan diekskresikan. Jalur sekunder adalah melalui empedu tempat obat yang diubah secara biologis di hati diekskresikan dalam empedu dan dieliminasi melalui sirkulasi enterohepatik dalam tinja. Eliminasi obat melalui ginjal melibatkan proses filtrasi glomerulus (difusi pasif obat dari aliran darah ke dalam urin), sekresi tubulus proksimal, dan reabsorpsi tubulus distal dari difusi pasif atau transpor aktif. Untuk eliminasi ginjal, dua faktor berperan untuk potensi interaksi obat dengan makanan. Yang pertama adalah pH urin karena ionisasi obat tergantung pada lingkungan basa atau asam yang berperan dalam kemampuannya untuk berdifusi secara pasif melalui membran, terperangkap dalam bentuk terionisasi dan diekskresikan, sedangkan bentuk tidak terionisasi

diserap kembali. Faktor kedua adalah interaksi yang dimediasi oleh transporter yang dapat mempengaruhi profil eliminasi obat atau akumulasi dalam sel tubulus ginjal, yang menyebabkan nefrotoksisitas akibat obat. Kebiasaan diet memainkan peran kunci dalam keasaman atau alkalinitas pH urin. Sayuran dan buah segar sebagian besar terkait dengan diet alkali, sedangkan diet dengan kandungan protein tinggi biasanya mengasamkan urin. pH urin alkali dapat mengurangi laju ekskresi obat yang bersifat basa lemah dan pH urin asam dari diet dapat menurunkan jumlah ekskresi untuk obat yang bersifat asam lemah. Memantine dan flecainide adalah dua contoh karakteristik di mana profil eliminasinya berubah berdasarkan kondisi pH urin.

2. Interaksi Farmakodinamik Obat-Makanan

Interaksi farmakodinamik merujuk pada modulasi aksi farmakologis suatu obat di lokasi aksi atau di jaringan sekunder yang dapat menimbulkan reaksi obat yang merugikan dan efek samping. Salah satu interaksi obat dengan makanan yang paling terkenal adalah untuk makanan yang mengandung tyramine (yaitu, anggur dan keju). Makanan ini harus dihindari dari pasien yang diobati dengan inhibitor monoamine oxidase (MAOIs). Contoh khas lainnya adalah potensi modulasi aksi antikoagulasi analog kumarin (warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon) dari vitamin K. Vit-K1 (dihydroquinone, KH₂) adalah kofaktor yang diperlukan untuk aktivasi faktor pembekuan, sehingga analog kumarin dan Vit-K saling bertentangan. Makanan yang kaya akan Vit-K seperti kangkung, sawi hijau, brokoli, bayam, kubis, dan selada harus dikonsumsi dari pasien yang sedang menjalani pengobatan antikoagulasi. Panduan umum adalah bahwa pasien perlu mempertahankan pola makan yang stabil, sehingga asupan harian Vitamin K harus tetap konstan selama pengobatan. Tindakan pencegahan khusus harus diambil untuk pola makan yang kaya mineral seperti Kalium (K⁺) dalam kasus penyakit kardiovaskular yang diobati dengan diuretic hemat K⁺ (spironolakton,

amilorida, triamterene, dll.) atau agen yang bekerja pada sistem reninangiotensin (yaitu, penghambat enzim pengubah angiotensin, ACE, penghambat reseptor angiotensin, ARB, dll. Dalam hal ini, buah-buahan seperti pisang, jeruk, dan aprikot, serta sayuran seperti bayam, kentang, jamur, dan kacang polong harus dikonsumsi dengan mengingat bahwa asupan yang tinggi dapat menyebabkan hiperkalemia yang mengakibatkan efek samping jantung dan aritmia.

B. Contoh Interaksi Obat dengan Makanan

Beberapa contoh interaksi antara obat dengan makanan.

Tabel 1. Interaksi Obat-Makanan Pada Pasien Hepar (Alifiar, 2016.)

No	Interaksi obat	Fase	Efek	Monitoring
1	Makanan vs furosemide	Belum diketahui	Furosemide menurun	Diuresis, tidak berlaku jika bentuk sediaan bentuk lepas lambat
2	Makanan vs spironolakton	Belum diketahui	Spironolakton meningkat	Diuresis
3	Makanan vs omeprazole	Farmakokinetika	Omeprazole menurun	terjadi perlambatan dalam absorpsi dari omeprazole dibandingkan dengan bentuk sediaan lepas lambat
4	Makanan vs lansoprazole	Farmakokinetika	Lansoprazole menurun	Menurunkan ketersediaan hayati lansoprazole sampai 70%, makanan dapat menghambat absorpsi dari lansoprazole
5	Makanan vs parasetamol	Farmakokinetika	Parasetamol menurun	fase absorpsi, makanan dapat menurunkan kecepatan absorpsi dari parasetamol,

				<p>makanan mengurangi waktu pengosongan lambung. kecambah dan kubis menginduksi penurunan AUC parasetamol sampai 16%, dan memacu metabolisme parasetamol sampai 17%. Sedangkan seledri menurunkan level plasma dari parasetamol, namun menurunkan metabolit oksidatif dari parasetamol sehingga risiko toksisitas dari parasetamol meningkat</p>
6	Makanan vs ondansetron	Belum diketahui	Ondansetron meningkat	<p>makanan dalam saluran cerna dapat meningkatkan ketersediaan hayati dari ondansetron, sehingga kemungkinan efek antiemetic dari ondansetron dapat meningkat</p>
7	Makanan vs aspirin	Farmakokinetika	Aspirin menurun	<p>Waktu pengosongan lambung oleh makanan dapat meurunkan</p>

				absorpsi aspirin
--	--	--	--	------------------

Tabel 2. Interaksi Obat dan Makanan (Banerjee, S. 2020)

No	Interaksi Makanan	Mekanisme Kerja	Efek Samping
1	Multivitamin dan Suplemen	Suplemen mengandung Koenzim Q-10 (CoQ10), masalah interaksi obat-makanan karena mempengaruhi transporter efluks usus P-glikoprotein5	Sendawa, komplikasi gastrointestinal
2	Antibiotika VS susu dan olahannya	Ciprofloxacin menurunkan bioavailabilitasnya	Menyebabkan mual dan muntah. Beberapa obat yang diminum bersama susu atau makanan berlemak antara lain alafosfalin, griseofulvin dan vitamin D, bisacodyl (dulcolax), garam besi.
		Azitromisin	menghindari makan apa pun setelah atau bersama azitromisin karena bioavailabilitasnya berkurang 43% in vivo

		Tetrasiklin membentuk khelasi dengan Kasein dan kalsium	2 jam setelah atau sebelum makan besar kecuali doxycyclin dan minocyclin.
	Anggur, jeruk bali, sejenis jeruk, dan belimbing	Furanocoumarin mengganggu enzim metabolisme obat, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4)	
	Apel atau Jeruj	dapat berinteraksi dengan aliskiren dan fexofenadine	
	Jeruk Bali	dapat memperlambat seluruh proses penyerapan kelompok turunan fluoroquinolone (Ciprofloxacin)	
3	Analgesik Anti piretik	Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Acetaminophen harus dikonsumsi saat perut kosong karena penyerapannya lambat jika dikonsumsi bersama makanan.	Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dapat menjadi penyebab ketidaknyamanan GI sehingga direkomendasikan bersama makanan. Penggunaan Natrium diklofenak dan Kalium Diklofenak dengan antasida atau penghambat pompa proton

			lainnya dapat ditambahkan.
4	Obat anti Tuberkulosis	Isoniazid sering dikaitkan dengan tiramin. Kombinasi ini dapat menjadi penyebab interaksi histamin dengan banyak makanan. Makanan (misalnya, buncis, kacang kedelai, kacang tanah, beberapa jenis makanan laut)	asam oleanolat, saat dikombinasikan dengan Isoniazid, dapat memberikan hasil yang signifikan pada pengobatan tuberkolosis
5	Antihistamin	Levocetirizine, Fexofenadine, Loratadine, Rupatadine, diberikan dalam keadaan perut kosong agar bioavailabilitasnya lebih baik	Hanya Simetidin yang direkomendasikan bersama makanan apa pun untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik dalam darah
6	Obat antidiabetik	obat antidiabetik sulfonilurea biasanya diminum segera setelah makan (kecuali Gliclazide). Gliclazide dan Glipizide harus diberikan 30 menit sebelum makan. Jika tablet lepas lambat tersedia, maka dapat diminum saat sarapan. Glimepiride (turunan sulfonilurea) adalah	

		obat antidiabetik lain yang sebaiknya direkomendasikan untuk sarapan pagi. Obat ini memiliki bioavailabilitas yang sangat tinggi jika tidak memiliki interaksi makanan atau obat-obat. Metformin (Biguanides) harus diminum saat atau setelah makan	
7	Obat Antitumor	Merkaptopurin (pengobatan leukemia) harus menghindari susu sapi atau kerbau. Tamoksifen. Obat ini menginduksi regresi ukuran tumor MCF-7 jika dikonsumsi dengan biji wijen melalui mekanisme dampak negative. kombinasi minyak wijen dengan glutamin (asam amino vital) mungkin bermanfaat dalam kanker kolorektal saat diberikan bersamaan dengan pengobatan CPT-11 (irinotecan/penghambat topoisomerase)	
8	Obat Antihipertensi	Beta-blocker celiprolol dapat diubah ketika diberikan bersamaan	inhibitor enzim pengonversi angiotensin

		<p>dengan jus jeruk apa pun karena penyerapan yang buruk di saluran gastrointestinal. Jus jeruk mengandung hesperidin, yang mengganggu bioavailabilitas obat. Sebaliknya, felodipine, penghambat saluran Ca^{2+}, menunjukkan bioavailabilitas yang lebih baik saat dikonsumsi dengan jus jeruk bali</p>	<p>(ACEI) yang digunakan untuk hipertensi (mis. captopril, lisinopril, ramipril), digoxin untuk pengobatan gagal jantung, dan triamterene, diuretik penurun kalium. Asupan makanan, jus buah dan sayur dalam jumlah besar yang kaya kalium harus dihindari</p>
9	Bronkodilator	<p>Teofilin dalam kelompok turunan xantin sangat efektif bila diberikan dengan diet tinggi lemak. Diet rendah karbohidrat tetapi tinggi lemak (berlimpah asam lemak tak jenuh) melalui makanan sehari-hari tidak diragukan lagi membantu dan meningkatkan bioavailabilitas obat. akan tertentu yang kaya kafein seperti coca-cola, cokelat, teh, dan kopi), jus jeruk bali</p>	<p>Kafein juga menghambat metabolisme obat-obatan seperti theophylline yang berujung pada peningkatan kadar theophylline dalam darah, sehingga mengakibatkan efek samping pada pasien seperti insomnia dan debar</p>

		harus dihentikan konsumsinya bersamaan dengan teofilin.	jantung tidak beraturan.
10	Obat tiroid	Levotiroksin adalah obat yang populer dan mungkin pengobatan jangka panjang untuk hipotiroidisme, dikonsumsi pagi-pagi sekali saat perut kosong. Hal ini karena penyerapan obat LT4 yang buruk pada tingkat GI. Jus jeruk bali juga memiliki efek kecil pada bioavailabilitas levotiroksin (LT4)	
11	Obat antikoagulan	Warfarin (Coumadin, Jantoven) dapat berinteraksi dengan jeruk bali, cranberry atau jus cranberry, bawang putih, ginseng, teh hijau, alkohol, dan banyak lagi. metabolisme warfarin sebagian besar bergantung pada sitokrom P450, enzim penting untuk menyeimbangkan kolesterol, prostasiklin, dan tromboksan A2, steroid, dll. Vitamin K sangat tinggi dalam	

		<p>sayuran seperti brokoli, peterseli, bayam, kubis brussel, kangkung, dll. Mengonsumsi sayuran ini dapat memengaruhi interaksi makanan-obat dan hasil pengobatan warfarin. mengonsumsi makanan panggang, produk kedelai, bawang mentah juga dapat memengaruhi bioavailabilitas warfarin. Studi menunjukkan bahwa beberapa interaksi dengan beberapa sayuran mengakibatkan komplikasi tromboemboli.</p>	
12	Obat gangguan endokrin	<p>Kopi mengganggu penyerapan T4 pada tingkat GI. pola makan vegan terdiri dari sereal, sayur-sayuran, dan buahbuahan, yang mungkin bersifat interaktif. Gluten dari produk dan makanan gandum mengandung goitrogen, tiosianat, dan flavonoid. Sayuran silangan mengandung goitrogen dan tiosianat</p>	

		<p>misalnya kembang kol, brokoli, kubis brussel, ubi jalar, kubis, kangkung, sawi hijau, rutabaga, bayam, lobak, minyak lobak, makanan berbahan dasar kedelai. Efek goitrogenik yang parah dapat dilihat melalui tahu, tempe, susu kedelai. Efek tirosianat disebabkan oleh tanaman bertepung seperti singkong dan lainnya seperti jagung, kacang lima, biji rami, millet. Beberapa buah dapat mengganggu LT4, misalnya buah persik, kacang tanah, pir, kacang pinus, stroberi. Flavonoid, yang juga memiliki hubungan buruk dengan levotiroksin, misalnya semua buah jeruk, teh, beri, apel, kacang-kacangan, dll</p>	
--	--	--	--

DAFTAR PUSTAKA

- Alifiar, I. 2016. Gambaran Potensi Interaksi Obat Dengan Makanan Pada Pasien Hepar Yang Dirawat Di Sebuah Rumah Sakit Di Kota Tasikmalaya. *Jurnal Surya Medika* Volume 2 No. 1
- Banerjee, S. 2020. Interactions between Common Foods and Drugs - A Narrative Review *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 10. Issue-03
- Febriyanti, 2024. Promosi Kesehatan dalam Rangka Peningkatan Pengetahuan Interaksi Obat - Makanan pada Masyarakat. *CARADDE: Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*. Vol 7 No 1.
- Mukti dkk. 2024. Penyuluhan Interaksi Obat Dengan Nutrien Sebagai Upaya Peningkatan Kesadaran Masyarakat Gading Kembar. *Jurnal Pengabdian Dan Peningkatan Mutu Masyarakat Janayu*. Vol 6 No 1, P. 15-26
- Polaka, S. 2022. Food-drug interactions and their implications on oral drug bioavailability. *Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations*. Volume 2 in *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research*.
- Spanakis, Patelarou. 2022. Drug-Food Interactions with a Focus on Mediterranean Diet. *Applied. Sciences*. 12.

BIODATA PENULIS

apt. Delisma Marsauli Simorangkir, M.Si. lahir di Pematangsiantar, pada 18 Juli 1977. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Jurusan Farmasi Universitas Muslim Nusantara Al-Wasliyah, Profesi apoteker dan Program Magister di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara (USU). Penulis bekerja sebagai Dosen Tetap di Fakultas Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua dengan bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik.

BAB 12

Interaksi Obat dengan Alkohol dan Zat Adiktif

apt. Annisa Septyana Putri, M.Farm

A. Pendahuluan

Interaksi obat terjadi ketika efek satu obat berubah karena adanya obat lain, makanan, atau kondisi medis tertentu yang dikonsumsi atau dialami bersamaan. Ini bisa membuat obat jadi lebih kuat, lebih lemah, atau bahkan berbahaya. Oleh karena itu, memahami interaksi obat sangat penting, terutama bagi mereka yang mengonsumsi beberapa jenis obat sekaligus. Menurut Patel dan Sharma (2021), ada dua jenis utama interaksi obat:

1. Farmakokinetik, yaitu bagaimana tubuh memproses obat – mulai dari penyerapannya hingga pembuangannya. Misalnya, jika seseorang mengonsumsi dua obat yang diproses di hati, bisa jadi salah satunya akan dibuang lebih cepat atau lebih lambat, sehingga efeknya berubah.
2. Farmakodinamik, yaitu bagaimana obat bekerja di dalam tubuh. Dua obat bisa saling memperkuat atau malah saling menetralkan efek satu sama lain. Misalnya, obat tidur yang diminum bersamaan dengan alkohol bisa menyebabkan kantuk berlebihan dan berbahaya.

Dalam buku *Stockley's Drug Interactions* (Preston, 2021), disebutkan bahwa banyak interaksi sebenarnya bisa diprediksi dan dicegah, asal tenaga kesehatan memiliki informasi yang cukup. Contohnya, dokter atau apoteker bisa memberi peringatan jika seorang pasien yang menggunakan obat pengencer darah (seperti warfarin) juga diresepkan antibiotik tertentu, karena kombinasi ini bisa meningkatkan risiko

perdarahan. Obat yang digunakan bersama alkohol atau zat adiktif lain (seperti nikotin, ganja, atau narkotika) bisa menyebabkan interaksi serius, baik menurunkan efektivitas obat, meningkatkan risiko efek samping, bahkan menyebabkan keracunan.

Menurut National Institute on Drug Abuse (NIDA, 2021), penggunaan obat bersamaan dengan alkohol atau narkoba dapat menyebabkan perubahan besar dalam cara kerja otak dan tubuh, terutama karena zat-zat ini memengaruhi sistem saraf pusat. Alkohol dapat memperkuat efek depresan pada obat-obatan seperti Obat penenang (benzodiazepin), Obat tidur (zolpidem), Obat antidepresan tertentu. Kombinasi ini bisa menyebabkan kantuk berlebihan, gangguan pernapasan, penurunan kesadaran, bahkan kematian. Selain itu, alkohol dapat memengaruhi metabolisme obat di hati, sehingga efektivitas atau toksisitas obat berubah (Patel & Sharma, 2021). Contohnya, alkohol bisa meningkatkan efek toksik parasetamol di hati, terutama jika dikonsumsi dalam dosis besar atau jangka panjang. Alkohol juga mengganggu kerja antibiotik tertentu, seperti metronidazole, yang bisa menyebabkan mual, muntah, dan kram perut bila dikombinasikan.

Interaksi dengan Zat Adiktif seperti kokain, ganja, heroin, dan methamphetamine dapat memperparah efek obat-obatan psikotropika dan obat kardiovaskular. Sebagai contoh Kokain dengan beta-blocker dapat menyebabkan krisis hipertensi (tekanan darah sangat tinggi), Ganja dapat mengganggu konsentrasi obat antiepilepsi dan psikotropika, Opioid ditambah alkohol sangat berisiko menekan pernapasan. Dalam buku *Stockley's Drug Interactions* edisi terbaru (Preston, 2021), disebutkan bahwa interaksi dengan zat adiktif seringkali tidak terdeteksi karena pasien enggan melaporkan penggunaan zat tersebut. Oleh karena itu, keterbukaan pasien dan kewaspadaan tenaga medis sangat penting.

B. Interaksi Obat dengan Alkohol

Interaksi obat dengan alkohol merupakan salah satu bentuk interaksi obat yang sangat penting untuk dikenali karena dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya, bahkan fatal. Alkohol sebagai zat depresan sistem saraf pusat dapat memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik dari banyak jenis obat. Penggunaan bersamaan antara obat dan alkohol sering terjadi, baik secara sadar maupun tidak, sehingga menjadi perhatian utama dalam praktik medis.

Menurut Patel & Sharma (2021), interaksi antara obat dan alkohol dapat dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika alkohol memengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme, atau eliminasi obat. Sementara itu, interaksi farmakodinamik terjadi ketika efek alkohol dan obat tumpang tindih di tempat kerja mereka di tubuh, seperti pada sistem saraf pusat.

Salah satu dampak paling umum dari konsumsi alkohol bersamaan dengan obat adalah peningkatan efek sedatif. Obat-obatan seperti benzodiazepin, antihistamin generasi pertama, dan opioid bekerja sebagai depresan sistem saraf pusat. Jika digunakan bersamaan dengan alkohol, efek kantuk, pusing, dan depresi pernapasan bisa meningkat drastis, dan dalam beberapa kasus bisa menyebabkan kehilangan kesadaran atau kematian (Preston, 2021).

Alkohol juga dapat memengaruhi metabolisme obat di hati. Banyak obat dimetabolisme oleh enzim hati seperti sitokrom P450, terutama CYP2E1. Konsumsi alkohol kronis dapat menginduksi enzim ini, sehingga metabolisme obat tertentu seperti parasetamol (asetaminofen) menjadi lebih cepat dan menghasilkan metabolit toksik yang dapat merusak hati. Ini menjelaskan mengapa kombinasi alkohol dan parasetamol sangat berbahaya (Preston, 2021).

Selain parasetamol, beberapa antibiotik seperti metronidazole dan tinidazole dapat menyebabkan reaksi seperti *disulfiram* bila dikonsumsi dengan alkohol. Gejalanya meliputi

kemerahan pada wajah, mual, muntah, nyeri dada, dan jantung berdebar-debar. Reaksi ini bisa sangat tidak nyaman dan menakutkan bagi pasien, sehingga dokter sering kali memberikan peringatan khusus untuk tidak mengonsumsi alkohol saat menggunakan antibiotik jenis ini.

Interaksi juga dapat terjadi dengan obat-obatan psikiatri. Misalnya, antidepresan jenis SSRI atau tricyclic dapat menimbulkan efek yang lebih kuat jika dikombinasikan dengan alkohol. Alkohol sendiri memiliki efek depresan, dan jika ditambah dengan obat psikiatri, bisa meningkatkan risiko gangguan suasana hati, pikiran bunuh diri, serta memperparah gejala gangguan mental yang sedang diobati (Ghibellini & Winterstein, 2020).

Masalah utama dalam interaksi obat dan alkohol adalah rendahnya kesadaran pasien terhadap risiko tersebut. Banyak pasien tidak memberitahukan kebiasaan minum alkoholnya kepada dokter karena merasa itu bukan informasi penting atau karena takut dihakimi. Padahal, informasi ini sangat penting untuk menentukan dosis dan pilihan obat yang aman digunakan bersama kebiasaan tersebut.

Interaksi antara obat dan alkohol dapat terjadi melalui dua mekanisme utama: farmakokinetik dan farmakodinamik. Secara farmakokinetik, alkohol dapat memengaruhi proses metabolisme obat di hati, terutama melalui enzim sitokrom P450, seperti CYP2E1. Konsumsi alkohol kronis dapat menginduksi enzim ini, sehingga mempercepat metabolisme beberapa obat dan menurunkan efektivitasnya, atau justru menghasilkan metabolit toksik, seperti yang terjadi pada parasetamol (Preston, 2021). Sebaliknya, konsumsi alkohol akut dapat menghambat metabolisme, sehingga meningkatkan kadar obat dalam darah dan risiko toksisitas.

Dari sisi farmakodinamik, alkohol dapat memperkuat atau menekan efek farmakologis obat yang bekerja di sistem saraf pusat. Misalnya, jika dikonsumsi bersama obat sedatif atau depresan seperti benzodiazepin atau opioid, alkohol dapat menyebabkan penekanan sistem saraf pusat yang berlebihan,

berpotensi mengganggu pernapasan, menurunkan kesadaran, hingga menyebabkan kematian (Patel & Sharma, 2021). Selain itu, pada beberapa antibiotik seperti metronidazole, alkohol dapat memicu reaksi mirip disulfiram yang menyebabkan mual, muntah, dan takikardia. Oleh karena itu, memahami mekanisme ini sangat penting dalam mencegah efek samping serius dari kombinasi alkohol dan obat.

Selain pengaruh pada metabolisme, alkohol juga dapat memperkuat efek dari obat-obatan yang bekerja di sistem saraf pusat, seperti obat tidur, obat penenang, antidepresan, dan opioid. Kombinasi ini bisa menurunkan kesadaran, memperlambat pernapasan, dan bahkan menyebabkan kematian dalam kasus overdosis. Contohnya, minum alkohol saat menggunakan benzodiazepin seperti diazepam dapat memperkuat efek kantuk, bingung, dan hilang keseimbangan. Antibiotik seperti metronidazole dan tinidazole juga bisa menyebabkan reaksi berat seperti mual, muntah, dan jantung berdebar jika dikombinasikan dengan alkohol. Oleh karena itu, memahami mekanisme interaksi ini penting untuk menghindari efek samping berbahaya yang sering tidak disadari pasien (Ghibellini & Winterstein, 2020; National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism [NIAAA], 2021; Barrière et al., 2021).

Dalam praktik klinis, tenaga kesehatan sangat dianjurkan untuk menanyakan secara eksplisit mengenai konsumsi alkohol saat melakukan pengkajian obat. Edukasi yang jujur dan terbuka antara tenaga kesehatan dan pasien dapat membantu mencegah interaksi yang berbahaya. Informasi ini sebaiknya disampaikan dengan cara yang tidak menghakimi agar pasien merasa nyaman untuk terbuka (Preston, 2021).

Beberapa sistem penunjang klinis berbasis teknologi, seperti software interaksi obat, juga sudah mengintegrasikan peringatan terhadap konsumsi alkohol. Namun, alat ini tetap memerlukan dukungan komunikasi yang baik antara pasien dan penyedia layanan kesehatan. Informasi yang akurat dan konsisten sangat penting agar teknologi tersebut efektif digunakan di lapangan (Patel & Sharma, 2021).

C. Interaksi Obat dengan Zat Adiktif

Interaksi obat dengan zat adiktif merupakan permasalahan serius dalam praktik klinis karena dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan, menurunkan efektivitas terapi, hingga meningkatkan risiko ketergantungan dan komplikasi organik. Zat adiktif seperti nikotin, alkohol, ganja, opioid, dan stimulan (misalnya kokain dan metamfetamin) memiliki potensi besar untuk memengaruhi kerja obat yang digunakan bersamaan.

Menurut World Health Organization (2020), zat adiktif memengaruhi sistem saraf pusat dan dapat berinteraksi dengan obat-obatan secara farmakokinetik maupun farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik mencakup perubahan dalam penyerapan, distribusi, metabolisme, atau eliminasi obat. Sementara itu, interaksi farmakodinamik terjadi ketika zat adiktif dan obat bekerja pada reseptor atau sistem tubuh yang sama, baik memperkuat maupun menurunkan efek satu sama lain.

Salah satu interaksi yang paling banyak dilaporkan adalah antara nikotin dan obat-obatan kardiovaskular atau psikiatri. Nikotin dapat meningkatkan aktivitas enzim hati (terutama CYP1A2), yang mempercepat metabolisme obat seperti klopazepam dan olanzapin, sehingga menurunkan kadar obat dalam darah dan mengurangi efektivitasnya (Zevin & Benowitz, 2020).

Pada penggunaan ganja (*cannabis*), interaksi dapat terjadi dengan obat yang memengaruhi sistem saraf pusat seperti antiepilepsi, antidepresan, dan antipsikotik. Ganja dapat memperkuat efek sedatif dan kognitif obat-obatan ini. Selain itu, THC (zat aktif dalam ganja) juga dapat memengaruhi tekanan darah dan detak jantung, yang berisiko bila dikombinasikan dengan beta-blocker atau antihipertensi (Barrière et al., 2021).

Kokain, sebagai stimulan kuat, sering menimbulkan interaksi berbahaya jika digunakan bersamaan dengan obat jantung seperti beta-blocker. Kombinasi ini dapat menyebabkan vasospasme dan peningkatan tekanan darah yang parah. Kokain juga meningkatkan risiko aritmia jika dikombinasikan dengan

antidepresan trisiklik atau obat-obatan QT-prolonging (Preston, 2021).

Interaksi yang sangat berbahaya juga terjadi antara opioid (seperti morfin atau heroin) dan benzodiazepin atau alkohol. Kombinasi ini meningkatkan risiko depresi napas yang fatal. Opioid juga dapat berinteraksi dengan antidepresan jenis SNRI dan SSRI, meningkatkan risiko serotonin syndrome, yaitu kondisi serius akibat kelebihan serotonin di otak (Ghibellini & Winterstein, 2020).

Obat-obatan antiretroviral (ARV) untuk HIV sangat rentan terhadap interaksi dengan zat adiktif. Misalnya, ritonavir dapat berinteraksi dengan amfetamin dan menyebabkan peningkatan kadar amfetamin dalam darah, yang memperbesar risiko toksisitas jantung dan neurotoksik (NIDA, 2021).

Selain efek klinis langsung, zat adiktif juga bisa memengaruhi kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Ketergantungan terhadap zat seperti heroin atau metamfetamin dapat menyebabkan pasien lupa atau sengaja melewati dosis obat yang diresepkan, sehingga terapi menjadi tidak efektif dan risiko resistensi obat meningkat (Volkow et al., 2020).

Di bidang anesthesiologi, penggunaan zat adiktif oleh pasien sangat penting untuk dikaji sebelum prosedur operasi. Misalnya, pasien yang menggunakan ganja atau opioid secara kronik cenderung membutuhkan dosis anestesi yang lebih tinggi, namun juga berisiko mengalami komplikasi pascaoperasi lebih besar, termasuk depresi napas atau delirium (Barash et al., 2021).

Beberapa interaksi juga bersifat tidak terduga. Misalnya, penggunaan MDMA (ekstasi) dengan obat antidepresan SSRI bisa mengganggu regulasi suhu tubuh, menyebabkan hipertermia berat. Selain itu, penggunaan LSD bersamaan dengan lithium dilaporkan meningkatkan risiko kejang (Preston, 2021).

Oleh karena itu, dokter dan apoteker perlu memiliki pemahaman mendalam tentang kemungkinan interaksi antara obat dan zat adiktif. Pengambilan riwayat penggunaan zat

adiktif secara jujur dan menyeluruh sangat penting, meskipun sering kali pasien enggan terbuka karena stigma atau ketakutan. Pendekatan yang tidak menghakimi menjadi kunci

DAFTAR PUSTAKA

- Patel, V., & Sharma, R. (2021). Drug-drug interactions: A comprehensive review on its mechanisms and clinical significance. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 13(5), 734–739.
- Preston, C. L. (Ed.). (2021). *Stockley's Drug Interactions* (12th ed.). Pharmaceutical Press.
- National Institute on Drug Abuse. (2021). *Drug Interactions*.
- Ghibellini, G., & Winterstein, A. G. (2020). Clinical implications of pharmacokinetic drug interactions in the elderly. *Drugs & Aging*, 37(3), 185–197.
- Barrière, F., Rolland, B., & Geoffroy, P. A. (2021). Alcohol and psychotropic drugs: Dangerous liaisons. *Thérapie*, 76(4), 329–340.
- Neuvonen, P. J., Niemi, M., & Backman, J. T. (2020). Drug interactions with alcohol: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. In *Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions* (4th ed., pp. 223–237).
- Barash, P. G., Cullen, B. F., Stoelting, R. K., Cahalan, M. K., & Stock, M. C. (2021). *Clinical Anesthesia* (9th ed.). Wolters Kluwer.
- Gonzalez, A., & Brogden, N. (2020). Identifying and managing substance use disorders in primary care. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, 22(6), 20com02860.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2021). *Commonly Used Drugs Charts*.
- Volkow, N. D., Blanco, C., & Swanson, J. M. (2020). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 870–871.
- Zevin, S., & Benowitz, N. L. (2020). Drug interactions with tobacco smoking. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60, 201–219.
- World Health Organization. (2020). *Management of substance abuse: Facts and figures*.

BIODATA PENULIS

apt. Annisa Septyana Putri, M.Farm lahir di Tasikmalaya, 12 September 1993. Jenjang Pendidikan yang ditempuh S1 Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, lulus tahun 2016. Apoteker di Universitas Jenderal Ahmad Yani, lulus tahun 2017. Pendidikan S2 (Magister) Farmasi Rumah Sakit di Universitas Pancasila, lulus tahun 2022. Saat ini aktif sebagai dosen di Program Studi S1 Farmasi Klinik dan Komunitas STIKes Widya Dharma Husada Tangerang. Berbagai karya ilmiah juga sudah dihasilkan oleh penulis seperti buku, HKI, maupun artikel nasional. Semoga buku ini bermanfaat bagi para pembaca.

BAB 13

Interaksi Obat dengan Suplemen dan Herbal

apt. Supriadi, M.Farm

A. Pendahuluan

Kompleksitas praktik klinis modern menuntut pemahaman yang komprehensif tentang interaksi antara obat resep dan produk alami, mengingat prevalensi penggunaan bersamaan yang tinggi di masyarakat. Studi menunjukkan bahwa Sebagian pengguna herbal akan menginformasikan penggunaan produk tersebut kepada penyedia layanan Kesehatan (Wahab et al., 2021). Komunikasi yang tidak optimal ini menciptakan *blind spot* dalam manajemen terapi yang dapat berpotensi membahayakan keselamatan pasien. Dalam konteks praktik klinis, penyedia layanan kesehatan perlu lebih waspada dalam mencari informasi tentang penggunaan herbal untuk manajemen penyakit pada pasien lanjut usia. Hal ini menjadi krusial mengingat populasi lanjut usia umumnya memiliki multiple comorbidities dan menggunakan multiple medications (polifarmasi), sehingga risiko interaksi obat-herbal menjadi semakin kompleks. Kampanye yang menyediakan informasi akurat mengenai penggunaan herbal yang tepat di kalangan lanjut usia menjadi penting untuk mencegah kesalahan informasi tentang produk-produk tersebut (Wahab et al., 2021). Masyarakat bergantung pada berbagai sumber informasi untuk mempelajari penggunaan suplemen, termasuk penyedia layanan kesehatan, keluarga, teman, dan media sosial (Arora et al., 2023). Berbagai sumber informasi ini dapat menyebabkan inkonsistensi dalam rekomendasi dan pemahaman tentang keamanan penggunaan bersamaan dengan obat resep. Oleh

karena itu, standardisasi informasi dan peningkatan literasi kesehatan menjadi esensial dalam praktik klinis modern.

B. Interaksi Obat dengan Suplemen dan Herbal

1. Kebutuhan untuk Memahami Interaksi antara Obat Resep dan Produk Alami dalam Konteks Praktik Klinis Modern

Kompleksitas praktik klinis modern menuntut pemahaman yang komprehensif tentang interaksi antara obat resep dan produk alami, mengingat prevalensi penggunaan bersamaan yang tinggi di masyarakat. Studi menunjukkan bahwa Sebagian pengguna herbal akan menginformasikan penggunaan produk tersebut kepada penyedia layanan Kesehatan (Wahab et al., 2021). Komunikasi yang tidak optimal ini menciptakan *blind spot* dalam manajemen terapi yang dapat berpotensi membahayakan keselamatan pasien. Dalam konteks praktik klinis, penyedia layanan kesehatan perlu lebih waspada dalam mencari informasi tentang penggunaan herbal untuk manajemen penyakit pada pasien lanjut usia. Hal ini menjadi krusial mengingat populasi lanjut usia umumnya memiliki multiple comorbidities dan menggunakan multiple medications (polifarmasi), sehingga risiko interaksi obat-herbal menjadi semakin kompleks. Kampanye yang menyediakan informasi akurat mengenai penggunaan herbal yang tepat di kalangan lanjut usia menjadi penting untuk mencegah kesalahan informasi tentang produk-produk tersebut (Wahab et al., 2021). Masyarakat bergantung pada berbagai sumber informasi untuk mempelajari penggunaan suplemen, termasuk penyedia layanan kesehatan, keluarga, teman, dan media sosial (Arora et al., 2023). Berbagai sumber informasi ini dapat menyebabkan inkonsistensi dalam rekomendasi dan pemahaman tentang keamanan penggunaan bersamaan dengan obat resep. Oleh karena itu, standardisasi informasi dan peningkatan literasi kesehatan menjadi esensial dalam praktik klinis modern.

2. Keselamatan Pasien dan Efektivitas Terapi

Keselamatan pasien merupakan prioritas utama dalam praktik medis, dan interaksi obat-herbal dapat secara signifikan mempengaruhi profil keamanan terapi (Fagbola, 2023; Silas David Emmanuel et al., 2024). Meskipun banyak produk herbal yang telah menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan dengan efikasi yang jelas terbukti, banyak di antaranya masih belum teruji dan penggunaannya kurang dimonitor atau bahkan tidak dimonitor sama sekali. Konsekuensi dari kondisi ini adalah pengetahuan yang tidak memadai tentang mekanisme kerja, reaksi merugikan potensial, kontraindikasi, dan interaksi dengan obat orthodox dan functional foods (Silas David Emmanuel et al., 2024).

Keamanan tetap menjadi isu utama dalam penggunaan herbal remedies, sehingga otoritas regulasi yang relevan perlu menerapkan langkah-langkah yang tepat untuk melindungi masyarakat. Produk herbal dapat mengandung berbagai komponen bioaktif seperti komponen vitamin A, B, C, D, E, dan mineral seperti zinc, copper, selenium, dan fitokimia (flavonoid, terpenoid, alkaloid) (La et al., 2021; Le et al., 2021; Malazy et al., 2021; Silas David Emmanuel et al., 2024; Talasaz et al., 2024) yang memiliki sifat antibakteri, antifungal, dan antioksidatif. Kompleksitas komposisi ini dapat berinteraksi dengan mekanisme kerja obat konvensional dan mempengaruhi efektivitas terapi secara keseluruhan (Silas David Emmanuel et al., 2024). Pada kombinasi enzim pencernaan dan suplemen herbal dapat secara efektif mengurangi distensi abdomen post-meal pada subjek sehat tanpa efek merugikan (Martin-Biggers, 2024). Hasil ini menunjukkan bahwa dengan pemahaman yang tepat tentang mekanisme kerja dan interaksi, produk herbal dapat digunakan secara aman dan efektif. Namun, diperlukan lebih banyak *evidence-based research* untuk memahami spektrum penuh interaksi yang mungkin terjadi dan mengoptimalkan

manfaat terapeutik sambil meminimalkan risiko (Malazy et al., 2021).

3. **Interaksi Farmakokinetik Obat dengan Suplemen dan Herbal**

Interaksi farmakokinetik merupakan aspek fundamental dalam memahami bagaimana suplemen dan produk herbal dapat mempengaruhi profil konsentrasi obat dalam tubuh. Proses farmakokinetik melibatkan empat tahapan utama yang dikenal dengan akronim ADME: absorpsi (absorption), distribusi (distribution), metabolisme (metabolism), dan ekskresi (excretion). Setiap tahapan ini dapat dipengaruhi oleh komponen bioaktif yang terdapat dalam produk herbal, sehingga dapat mengubah bioavailabilitas dan efektivitas obat konvensional secara signifikan.

Proses absorpsi obat dapat dipengaruhi oleh berbagai komponen herbal melalui beberapa mekanisme yang kompleks. Fitokimia seperti flavonoid, terpenoid, dan alkaloid (La et al., 2021; Le et al., 2021; Malazy et al., 2021; Silas David Emmanuel et al., 2024; Talasaz et al., 2024) yang terdapat dalam produk herbal dapat berinteraksi dengan transporter obat di tingkat usus, mempengaruhi permeabilitas membran, atau mengubah pH lokal yang diperlukan untuk absorpsi optimal (Silas David Emmanuel et al., 2024). Beberapa herbal dapat meningkatkan absorpsi obat dengan mempromosi permeabilitas intestinal, sementara yang lain dapat menghambat absorpsi melalui pembentukan kompleks yang tidak larut atau kompetisi pada transporter yang sama.

Interaksi pada level absorpsi juga dapat terjadi melalui modulasi enzim dan transporter yang bertanggung jawab terhadap uptake obat (Liu et al., 2012). Sebagai contoh, produk herbal yang mengandung senyawa bioaktif tertentu dapat menginduksi atau menghambat P-glycoprotein, transporter efflux yang penting dalam mengatur absorpsi banyak obat. Timing pemberian juga menjadi faktor krusial,

di mana pemberian simultan suplemen herbal dengan obat dapat menghasilkan interaksi yang berbeda dibandingkan dengan pemberian yang dipisahkan secara temporal. Komponen mineral dalam suplemen seperti zinc, copper, dan selenium (Arora et al., 2023; Silas David Emmanuel et al., 2024) juga dapat mempengaruhi absorpsi obat melalui pembentukan chelation complexes atau kompetisi pada transporter mineral. Fenomena ini dapat mengurangi bioavailabilitas obat secara signifikan, khususnya untuk obat-obat yang memiliki therapeutic window yang sempit. Oleh karena itu, pemahaman tentang komposisi lengkap produk herbal menjadi esensial dalam memprediksi potensi interaksi absorpsi.

Fase distribusi obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh komponen herbal melalui berbagai mekanisme yang mempengaruhi binding protein, perfusi jaringan, dan penetrasi ke kompartemen tertentu. Fitokimia dalam produk herbal dapat berkompetisi dengan obat untuk binding sites pada protein plasma seperti albumin dan alpha-1 acid glycoprotein, sehingga mengubah fraksi obat bebas yang tersedia untuk mencapai *target tissue*. Perubahan dalam protein binding ini dapat memiliki implikasi klinis yang signifikan, terutama untuk obat-obat yang memiliki protein binding tinggi dan therapeutic index yang sempit (La et al., 2021; Le et al., 2021; Malazy et al., 2021; Silas David Emmanuel et al., 2024; Talasaz et al., 2024). Komponen herbal juga dapat mempengaruhi distribusi obat dengan memodulasi perfusi jaringan dan permeabilitas kapiler. Senyawa vasoaktif yang terdapat dalam beberapa herbal dapat mengubah aliran darah regional, sehingga mempengaruhi delivery obat ke organ target. Selain itu, beberapa fitokimia dapat mempengaruhi integritas blood-brain barrier atau blood-tissue barriers lainnya, yang dapat mengubah distribusi obat ke compartment-compartment yang normalnya terlindungi .

Interaksi pada level distribusi juga dapat melibatkan modulasi transporter jaringan yang bertanggung jawab terhadap uptake dan efflux obat dari sel (Cziple et al., 2023; Martin-Biggers, 2024). Transporter seperti anion organik perpindahan polipeptida (OATPs) dan perpindahan kation organik (OCTs) dapat dipengaruhi oleh komponen herbal, sehingga mengubah distribusi obat ke hepatocytes, renal tubular cells, atau sel-sel target lainnya. Pemahaman tentang mekanisme ini menjadi penting dalam memprediksi efektivitas terapi dan potensi toksisitas (Kahraman et al., 2021).

Metabolisme obat merupakan tahapan yang paling sering terlibat dalam interaksi obat-herbal karena banyak komponen herbal yang dapat mempengaruhi aktivitas enzim metabolisme obat. Sistem enzim cytochrome P450 (CYP) merupakan target utama interaksi metabolik, di mana berbagai fitokimia dapat bertindak sebagai inducer atau inhibitor dari isoform CYP yang spesifik. Induksi enzim CYP dapat meningkatkan clearance obat dan mengurangi efektivitas terapi, sementara inhibisi dapat meningkatkan konsentrasi obat dan risiko toksisitas (Kahraman et al., 2021; Patil et al., 2014; Talasaz et al., 2024; Xie & Wang, 2023). Enzim metabolisme (Talasaz et al., 2024) juga dapat dipengaruhi oleh komponen herbal. Modulasi enzim fase II ini dapat mengubah konjugasi dan eliminasi obat, sehingga mempengaruhi duration of action dan accumulation potential. Beberapa herbal mengandung senyawa yang dapat secara langsung berkompetisi dengan obat sebagai substrat untuk enzim-enzim ini, menciptakan competitive inhibition (Kahraman et al., 2021; Sundhani et al., 2022; Talasaz et al., 2024).

Interaksi metabolik juga dapat terjadi melalui modulasi ekspresi gen yang mengatur produksi enzim metabolisme obat. Nuclear receptors (Silas David Emmanuel et al., 2024; Xie & Wang, 2023) seperti pregnane X receptor (PXR) dan constitutive androstane receptor

(CAR) dapat diaktivasi oleh ligand herbal, sehingga menginduksi transkripsi gen CYP dan enzim fase II. Proses ini umumnya memerlukan waktu beberapa hari hingga minggu untuk mencapai efek maksimal, yang berbeda dengan inhibisi kompetitif langsung yang dapat terjadi secara immediate.

Proses ekskresi obat dapat dipengaruhi oleh komponen herbal melalui modulasi fungsi ginjal, transporters renal, dan biliary excretion. Transporter renal seperti perpindahan anion organik (OATs), perpindahan kation organik (OCTs), dan berbagai macam obat yang tahan terhadap protein (MRPs) dapat dipengaruhi oleh fitokimia herbal, sehingga mengubah renal clearance obat (Talasaz et al., 2024). Inhibisi transporter ini dapat menyebabkan accumulation obat, sementara induksi dapat meningkatkan eliminasi dan mengurangi efektivitas terapi. Komponen herbal juga dapat mempengaruhi fungsi ginjal secara langsung melalui perubahan dalam filtrasi glomerular rata-rata, alitran darah ke jantung, atau tubular function. Beberapa herbal memiliki efek diuretik atau nephrotoxic yang dapat mengubah ekskresi obat yang bergantung pada fungsi ginjal normal. Selain itu, perubahan dalam pH urin yang disebabkan oleh konsumsi herbal tertentu dapat mempengaruhi reabsorpsi tubular obat-obat yang bersifat weak acids atau weak bases (Martin-Biggers, 2024; Tomotaka Yamazaki, Imari Mimura, Tetsuhiro Tanaka, 2021).

4. Interaksi Farmakodinamika Obat dengan Suplemen dan Herbal

Interaksi farmakodinamika melibatkan perubahan dalam efek farmakologis obat akibat interaksi pada level receptor, enzyme targets, atau sistem fisiologis tanpa mengubah konsentrasi obat dalam plasma. Konsep dasar interaksi ini berpusat pada kompetisi atau modulasi pada binding sites yang sama, aktivasi atau inhibisi pathway signaling yang berbeda namun konvergen pada respons

biologis yang sama, atau perubahan dalam sensitivitas target tissue terhadap obat. Komponen bioaktif dalam produk herbal seperti flavonoid, terpenoid, dan alkaloid dapat berinteraksi dengan berbagai receptor systems, ion channels, enzymes, dan cellular pathways yang juga menjadi target obat konvensional (Silas David Emmanuel et al., 2024).

Mekanisme interaksi farmakodinamika dapat terjadi pada berbagai level, mulai dari molecular level hingga organ system level. Pada molecular level, fitokimia herbal dapat bertindak sebagai agonist, antagonist, atau allosteric modulator pada receptor yang sama dengan obat target. Pada cellular level, komponen herbal dapat mempengaruhi second messenger systems, protein kinase cascades, atau gene expression yang pada akhirnya mengubah cellular response terhadap obat. Pada organ system level, herbal dapat mempengaruhi homeostatic mechanisms yang mengatur respons terhadap obat, seperti baroreceptor reflexes dalam sistem kardiovaskular atau feedback mechanisms dalam sistem endokrin.

Timing dan duration of exposure menjadi faktor penting dalam interaksi farmakodinamika. Beberapa interaksi dapat terjadi secara acute dan reversible, sementara yang lain memerlukan chronic exposure untuk manifestasi dan dapat bersifat irreversible atau long-lasting. Pemahaman tentang onset, magnitude, dan duration interaksi menjadi krusial dalam clinical decision making dan therapeutic monitoring. Selain itu, individual variability dalam genetic polymorphisms, disease states, dan physiological status dapat mempengaruhi susceptibility terhadap interaksi farmakodinamika.

5. Efek Sinergis

Efek sinergis terjadi ketika kombinasi obat dan herbal menghasilkan respons yang lebih besar daripada jumlah efek individual masing-masing komponen. Fenomena ini dapat bermanfaat dalam konteks therapeutic synergy,

namun juga dapat berbahaya jika menghasilkan excessive pharmacological response. Mekanisme sinergisme (Choi et al., 2016; Sundhani et al., 2022; Surana et al., 2021; Talasaz et al., 2024) dapat melibatkan aktivasi pathway signaling yang berbeda namun konvergen pada endpoint yang sama, potentiation effects melalui modulasi receptor sensitivity, atau kombinasi direct dan indirect effects yang saling memperkuat.

Dalam konteks clinical practice, efek sinergis dapat terlihat pada kombinasi antidiabetic drugs dengan herbal yang memiliki hypoglycemic properties. Penelitian bibliometrik menunjukkan bahwa 44,26% publikasi tentang herbal medicine di Timur Tengah fokus pada dislipidemia, mengindikasikan potensi interaksi sinergis antara lipid-lowering drugs (Suthari et al., 2018) dan herbal medicines (Malazy et al., 2021). Efek sinergis yang menguntungkan dapat meningkatkan efficacy terapi dan memungkinkan penggunaan dosis obat yang lebih rendah, sehingga mengurangi adverse effects.

Namun, efek sinergis juga dapat berbahaya ketika menghasilkan excessive response yang melampaui therapeutic window (Talasaz et al., 2024). Sebagai contoh, kombinasi anticoagulant drugs dengan herbal yang memiliki antiplatelet properties dapat meningkatkan risiko bleeding complications secara signifikan. Monitoring yang ketat diperlukan ketika mengidentifikasi potensi efek sinergis, terutama untuk obat-obat dengan narrow therapeutic index. Clinical protocols perlu dikembangkan untuk dose adjustment dan therapeutic monitoring ketika synergistic interactions diidentifikasi atau dicurigai (Talasaz et al., 2024).

6. Efek Antagonis

Efek antagonis terjadi ketika komponen herbal mengurangi atau meniadakan efek farmakologis obat melalui berbagai mekanisme kompetisi atau inhibisi. Antagonisme kompetitif dapat terjadi ketika fitokimia

herbal berkompetisi dengan obat untuk binding sites yang sama pada receptor target, sehingga mengurangi occupancy dan aktivasi receptor oleh obat. Antagonisme non-kompetitif dapat terjadi melalui allosteric modulation, di mana komponen herbal binding pada site yang berbeda namun mengubah konformasi receptor sehingga mengurangi affinity atau efficacy obat (Surana et al., 2021).

Antagonisme fungsional merupakan bentuk interaksi di mana herbal dan obat bekerja pada receptor atau pathway yang berbeda namun menghasilkan opposing physiological effects. Sebagai contoh, herbal dengan sympathomimetic properties dapat mengurangi efektivitas antihypertensive drugs yang bekerja melalui different mechanisms. Jenis antagonisme ini dapat bersifat surmountable dengan meningkatkan dosis obat, atau insurmountable jika melibatkan irreversible binding atau non-competitive mechanisms. Konsekuensi klinis dari efek antagonis dapat berupa treatment failure, disease progression, atau need for dose escalation. Dalam beberapa kasus, antagonisme dapat bermanfaat sebagai antidote effect, namun lebih sering menimbulkan masalah dalam therapeutic management. Identification of antagonistic interactions memerlukan careful monitoring of therapeutic endpoints dan biomarkers yang relevant. Patient education menjadi penting untuk memastikan compliance dengan therapeutic regimen dan menghindari interference dari herbal products yang dapat mengurangi drug efficacy (Martin-Biggers, 2024; Silas David Emmanuel et al., 2024; Surana et al., 2021; Talasaz et al., 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Aluefua, O. F., Chika, A., Muhammad, A. A., & Usman, A. (2017). Interactions between herbs and antidiabetic drugs: A systematic review. *Research Journal of Pharmacology*, 11(5–6).
- Arora, I., White, S., & Mathews, R. (2023). Global Dietary and Herbal Supplement Use during COVID-19 – A Scoping Review. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/nu15030771>
- Choi, J. G., Eom, S. M., Kim, J., Kim, S. H., Huh, E., Kim, H., Lee, Y., Lee, H., & Oh, M. S. (2016). A Comprehensive Review of Recent Studies on Herb-Drug Interaction: A Focus on Pharmacodynamic Interaction. In *Journal of Alternative and Complementary Medicine* (Vol. 22, Issue 4). <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0235>
- Cziple, S., Nagy, M., Mladěnka, P., Toth, J., & Oemonom, T. (2023). Pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions-part I. Herbal medicines of the central nervous system. *PeerJ*, 11. <https://doi.org/10.7717/peerj.16149>
- Fagbola, O. (2023). The Use of Herbal Health Products and Home-Based Remedies for Protection Against Covid-19. *Texila International Journal of Public Health*, 11(1). <https://doi.org/10.21522/TIJPH.2013.11.01.Art004>
- Kahraman, C., Ceren Arituluk, Z., & Irem Tatli Cankaya, I. (2021). The Clinical Importance of Herb-Drug Interactions and Toxicological Risks of Plants and Herbal Products. In *Medical Toxicology*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92040>
- La, E. O., Sawiji Jawa, R. T., & Esati, N. K. (2021). Efek ekstrak etanol akar cakar setan (*Martynia annua* L) terhadap aktivitas SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi CCl₄. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 7(1), 40–49.
- Lam, C. S., Cheng, L. P., Zhou, L. M., Cheung, Y. T., & Zuo, Z. (2020). Herb-drug interactions between the medicinal

- mushrooms Lingzhi and Yunzhi and cytotoxic anticancer drugs: A systematic review. In *Chinese Medicine (United Kingdom)* (Vol. 15, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00356-4>
- Le, T. T., McGrath, S. R., & Fasinu, P. S. (2021). Herb-drug Interactions in Neuropsychiatric Pharmacotherapy – A Review of Clinically Relevant Findings. *Current Neuropsychopharmacology*, 20(9). <https://doi.org/10.2174/1570159x19666210809100357>
- Liu, C.-X., Yi, X.-L., Si, D.-Y., Xiao, X.-F., He, X., & Li, Y.-Z. (2012). Herb-drug Interactions Involving Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Current Drug Metabolism*, 12(9). <https://doi.org/10.2174/138920011797470083>
- Malazy, O. T., Nikfar, S., Abdollahi, M., & Larijani, B. (2021). The trend of scientific productions on the use of herbal medicines in metabolic disorders in the middle east countries. In *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products* (Vol. 16, Issue 3). <https://doi.org/10.5812/JJNPP.102434>
- Martin-Biggers, J. (2024). A Multi-Digestive Enzyme and Herbal Dietary Supplement Reduces Bloating in a Single Use in Healthy Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Cross Over Study. *Nutrition and Dietary Supplements*, Volume 16(May), 51-57. <https://doi.org/10.2147/nds.s453377>
- Patil, L., Kulkarni, K., Khanvilkar, V., & Kadam, V. (2014). In vitro evaluation of herb-drug interactions: A review. In *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (Vol. 6, Issue 2).
- Silas David Emmanuel, IM Bugaje, EM Okonkwo, S Umar, M Tanimu, & MC adeyeye. (2024). The complicated adverse effect relating to the used of direct herbal traditional extract(medicine) arbitrary in reciprocal to the use of modified herbal syrup containing antioxidants/nutraceuticals supplements (polyherbal drugs/syrup) as an active antiangi. *World Journal of Biology*

- Pharmacy and Health Sciences*, 17(3).
<https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.17.3.0466>
- Sun, C. K., & Tsai, T. H. (2023). Pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions of common over-the-counter pain medications. In *Biomedical Chromatography* (Vol. 37, Issue 7).
<https://doi.org/10.1002/bmc.5591>
- Sundhani, E., Lukitaningsih, E., Nurrochmad, A., & Nugroho, A. E. (2022). Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) and andrographolide: A systematic review. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 11(2).
<https://doi.org/10.34172/jhp.2022.20>
- Surana, A. R., Agrawal, S. P., Kumbhare, M. R., & Gaikwad, S. B. (2021). Current perspectives in herbal and conventional drug interactions based on clinical manifestations. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1).
<https://doi.org/10.1186/s43094-021-00256-w>
- Suthari, S., Vatsavaya, S. R., Vara, N., & Majeti, P. (2018). Plant and Human Health, Volume 1. In *Plant and Human Health, Volume 1* (Vol. 1). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93997-1>
- Talasaz, A. H., McGonagle, B., Hajiqasemi, M., Ghelichkhan, Z. A., Sadeghipour, P., Rashedi, S., Cuker, A., Lech, T., Goldhaber, S. Z., Jennings, D. L., Piazza, G., & Bikdeli, B. (2024). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between Food or Herbal Products and Oral Anticoagulants: Evidence Review, Practical Recommendations, and Knowledge Gaps. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1790258>
- Tomotaka Yamazaki, Imari Mimura, Tetsuhiro Tanaka, M. N. D. (2021). Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *DIABETES & MET ABOLISM JOURNAL*.
<https://doi.org/doi.org/10.4093/dmj.2020.0217>
- Wahab, M. S. A., Zaini, M. H., Ali, A. A., Sahudin, S., Mehat, M. Z.,

- Hamid, H. A., Mustaffa, M. F., Othman, N., & Maniam, S. (2021). The use of herbal and dietary supplement among community-dwelling elderly in a suburban town of Malaysia. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03287-1>
- Xie, Y., & Wang, C. (2023). Herb–drug interactions between *Panax notoginseng* or its biologically active compounds and therapeutic drugs: A comprehensive pharmacodynamic and pharmacokinetic review. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 307). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116156>

BIODATA PENULIS

Apt. Supriadi, S.Si., M.Farm, lahir di Lubuk Linggau (Sumsel), pada 30 September 1972, menyelesaikan Pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, dan Profesi Apoteker di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, S2 di Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang, sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan farmasi Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Jambi.
email : suprisupriadi2@gmail.com

BAB 14

Interaksi Obat pada Pasien Geriatri

apt. Gina Aulia, M.Farm

A. Pendahuluan

Pasien geriatri adalah pasien lanjut usia dengan berbagai penyakit dan/atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologi, sosial, ekonomi dan lingkungan yang membutuhkan pelayanan kesehatan secara terpadu (Kemenkes RI, 2016). Hasil proyeksi Badan Pusat Statistik, laju perkembangan penduduk dunia, termasuk Indonesia, saat ini sedang menuju proses penuaan yang ditandai dengan meningkatnya jumlah serta proporsi penduduk geriatri. Pada tahun 2045, penduduk geriatri diproyeksikan akan berjumlah 65,82 juta atau mencapai 20,31% dari total penduduk (Direktorat Statistik Kesejahteraan Rakyat, 2024).

Meningkatnya populasi geriatri merupakan tantangan tersendiri salah satunya di bidang kesehatan. Para geriatri cenderung mengalami penyakit yang bersifat degeneratif atau disebabkan oleh faktor usia misalnya penyakit jantung, hipertensi, hiperlipidemia, DM, stroke, rematik, osteoporosis dan cedera. Selain itu lansia umumnya juga memiliki lebih dari satu penyakit, atau biasanya bersifat kronis. Hal itu dapat menyebabkan lansia mengonsumsi beberapa obat (polifarmasi) (Zulkarnaini & Martini, 2019). Polifarmasi adalah penggunaan ≥ 5 macam obat secara bersamaan setiap hari. Kejadian polifarmasi dapat meningkatkan risiko terjadi interaksi obat-obat (Herdaningsih et al., 2016).

Interaksi obat-obat merupakan perubahan efektivitas atau toksisitas satu obat karena adanya obat lain yang diberikan secara bersamaan. Obat yang paling sering terlibat dalam

interaksi potensial adalah obat yang digunakan sehari-hari untuk penatalaksanaan klinis pasien geriatri dengan penyakit kronis (Maulida & Puspitasari, 2021; Shetty et al., 2018).

B. Definisi Geriatri

Pasien geriatri adalah pasien lanjut usia dengan berbagai penyakit dan/atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologi, sosial, ekonomi dan lingkungan yang membutuhkan pelayanan kesehatan secara terpadu (Kemenkes RI, 2016). Menurut WHO penuaan dimulai setelah umur 60 tahun, dengan 3 tahap usia tua yaitu : *early old age* dimulai usia 60-74 tahun, *late old age* usia 75-89 tahun, dan *longevity* setelah usia 90 tahun (Cybulski et al., 2016).

C. Demografi Geriatri

Sebagai dampak dari pembangunan berkelanjutan, penduduk lanjut usia (lansia) terus mengalami peningkatan baik dari sisi jumlah maupun proporsi. Perbaikan di bidang kesehatan, akses pendidikan, ketenagakerjaan, kualitas hidup, serta berbagai aspek sosial ekonomi lainnya, telah berpengaruh pada meningkatnya umur harapan hidup dan menurunnya angka kematian.

Sejak tahun 2021, Indonesia telah memasuki fase struktur penduduk tua (*ageing population*), di mana sekitar 1 dari 10 penduduk adalah lansia. Fenomena *ageing population* bisa menjadi bonus demografi kedua, yaitu ketika proporsi lansia semakin banyak tetapi masih produktif dan dapat memberikan sumbangan bagi perekonomian negara. Akan tetapi, lansia dapat menjadi tantangan pembangunan ketika tidak produktif dan menjadi bagian dari penduduk rentan.

Berdasarkan aspek demografi, sebesar 12,00% penduduk Indonesia pada tahun 2024 adalah lansia dengan rasio ketergantungan lansia sebesar 17,08. Lansia lebih banyak berjenis kelamin perempuan, tinggal di perkotaan, dan tergolong lansia muda (60–69 tahun). DI Yogyakarta menjadi provinsi dengan proporsi lansia terbesar yaitu 16,28%. Sekitar 36,05% rumah tangga memiliki lansia sebagai anggota rumah tangga, dengan separuh lansia (53,91%) bertanggung jawab

sebagai kepala rumah tangga. Sebanyak 66,23% lansia masih memiliki pasangan. Jika dilihat menurut jenis kelamin, lansia yang berstatus kawin didominasi oleh lansia laki-laki (85,60%) dibandingkan lansia perempuan (48,48%), sedangkan lansia yang berstatus cerai mati didominasi oleh lansia perempuan (47,86%) dibandingkan lansia laki-laki (12,69%). Mayoritas lansia tinggal dalam rumah tangga yang berisi tiga generasi (35,73%) dan bersama keluarga inti (34,45%) (Direktorat Statistik Kesejahteraan Rakyat, 2024).

D. Perubahan Farmakokinetik dan Farmakodinamik Pada Geriatri

1. Perubahan Farmakokinetik

a. Absorpsi obat

Banyak perubahan fisiologis yang terjadi dalam saluran gastrointestinal (GI) yang menua, termasuk pengosongan lambung yang tertunda, penurunan peristaltik, dan transit kolon yang lambat, yang secara teoretis dapat mempengaruhi penyerapan obat. Ketersediaan hayati beberapa obat dan nutrisi dapat berubah pada pasien yang lebih tua karena perubahan pada usus dan hati.

1) Administrasi oral

Ada beberapa perubahan fisiologis yang terjadi pada saluran pencernaan yang menua, antara lain penurunan aliran darah usus serta penurunan motilitas usus dan penundaan pengosongan lambung yang disebabkan oleh hilangnya kontrol saraf lokal. Produksi asam lambung dapat berkurang, meskipun hal ini dapat disebabkan oleh gastritis atrofi yang lebih sering terjadi pada usia tua daripada proses penuaan alami.

Ada bukti bahwa difusi aktif beberapa nutrisi, seperti zat besi, kalsium, dan vitamin B12 berkurang, namun sebagian besar obat diserap secara pasif dan tampaknya tidak terpengaruh. Misalnya, penelitian tentang penyerapan penisilin,

diazepam, lorazepam, metronidazol, dan indometasin pada lanjut usia tidak menunjukkan perbedaan dibandingkan dengan penyerapan pada subjek yang lebih muda. Penggunaan obat-obatan yang memperlambat atau menghambat motilitas gastrointestinal cenderung memiliki efek yang lebih nyata pada absorpsi daripada perubahan fisiologis.

Metabolisme lintas pertama menurun karena penurunan aliran darah hati pada lanjut usia, oleh karena itu, obat dengan rasio ekstraksi yang tinggi (yaitu pembersihannya sangat bergantung pada aliran darah hati yang memadai) mungkin telah meningkatkan ketersediaan hayati. Secara klinis, hal ini menunjukkan potensi kebutuhan untuk menurunkan dosis awal obat dengan rasio ekstraksi tinggi seperti desipramine, lidokain, morfin, nitrogliserin, propranolol, dan verapamil. Selain itu, metabolisme jalur pertama prodrug, seperti beberapa penghambat enzim pengubah angiotensin, juga bisa menurun, mengakibatkan penurunan konsentrasi obat aktif dalam plasma.

2) Rute administrasi lainnya

Rute penyerapan obat lainnya juga dapat dipengaruhi oleh proses penuaan. Penurunan perfusi darah jaringan dapat menurunkan kecepatan absorpsi obat subkutan atau intramuskuler.

Penurunan absorpsi melalui jalur inhalasi dapat terjadi pada lanjut usia. Fisiologi paru-paru telah diteliti secara ekstensif dan berubah seiring bertambahnya usia. Pasien yang lebih tua menunjukkan penurunan elastisitas saluran napas, yang dapat ditingkatkan dengan merokok kronis, pengerasan tulang rawan kosta, dan melemahnya otot pernapasan. Selain itu, banyak pasien yang

lebih tua mungkin mengalami kesulitan menggunakan perangkat inhalasi dengan tepat karena perubahan terkait usia dan status penyakit seperti osteoarthritis dan penyakit Parkinson.

Penyerapan obat melalui metode pemberian lain juga tampaknya dipengaruhi oleh usia. Para lansia ditemukan lebih rentan terhadap efek samping fentanil transdermal daripada subjek yang lebih muda. Lansia mengalami penipisan epidermis dan melemahnya struktur dermis yang dapat mengubah dan kemungkinan meningkatkan penyerapan obat transdermal.

b. Distribusi

Distribusi obat dipengaruhi oleh berat dan komposisi tubuh, yaitu cairan tubuh, massa otot, fungsi, dan peredaran darah berbagai organ. Selain itu, distribusi obat bergantung pada volume distribusinya dan tingkat pengikatan protein, yang keduanya dapat dipengaruhi oleh proses penuaan.

1) Ikatan Protein

2 protein pengikat obat utama adalah α -1-asam glikoprotein dan albumin. Peningkatan α -1-asam glikoprotein terlihat pada banyak penyakit terkait usia seperti kanker dan penyakit inflamasi dan dapat menurunkan fraksi bebas aktif secara farmakologis dari lidokain, propranolol, dan obat-obatan dasar lainnya. Kadar albumin rata-rata 20% lebih rendah pada pasien usia lanjut, yang dapat meningkatkan fraksi bebas obat asam seperti naproxen, fenitoin, dan warfarin.

2) Volume distribusi

Volume distribusi adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan rasio total obat dalam tubuh dengan jumlah obat dalam plasma. Perubahan komposisi tubuh yang dapat mengubah volume distribusi pada pasien usia lanjut antara

lain penurunan jumlah kandungan air dalam tubuh dan peningkatan kandungan lemak. Volume distribusi obat hidrofilik menurun dengan bertambahnya usia dengan konsekuensi peningkatan konsentrasi obat, sedangkan sebaliknya berlaku untuk obat lipofilik.

Saat mengontrol volume distribusi, waktu paruh eliminasi terminal diperpanjang pada pasien lanjut usia dibandingkan dengan pasien berusia kurang dari 50 tahun (945 menit vs 265 menit). Waktu paruh plasma suatu obat secara langsung berhubungan dengan volume distribusi. Jika volume distribusinya meningkat, obat tersebut dipertahankan lebih lama di dalam tubuh. Penurunan massa otot pada pasien yang lebih tua juga dapat mempengaruhi volume distribusi. Obat-obatan yang aktif dalam jaringan otot, seperti digoksin, mungkin mengalami penurunan volume distribusi dan peningkatan konsentrasi plasma, yang berpotensi menyebabkan toksisitas digoksin.

c. Metabolisme

Obat dapat dimetabolisme di banyak tempat di tubuh, termasuk di kulit, usus, dan paru-paru, tetapi hati adalah lokasi utama metabolisme obat.

1) Perubahan fisiologis

Perubahan fisiologis terkait usia di hati termasuk penurunan ukuran sebesar 25% hingga 35% dan penurunan aliran darah hati lebih dari 40%. Volume hepatosit tampaknya tidak berubah seiring bertambahnya usia, demikian pula kimiawi fungsi hati. Laju metabolisme obat di hati ditentukan oleh aliran darah hati dan aktivitas enzim dalam hepatosit. Metabolisme obat dengan rasio ekstraksi tinggi dibatasi oleh kecepatan aliran darah ke hati. Obat-obatan seperti warfarin dan fenitoin memiliki clearance intrinsik yang rendah dan secara

perlahan dimetabolisme oleh enzim hati. Obat-obatan ini tidak terlalu rentan terhadap penurunan atau metabolisme yang berkepanjangan sebagai akibat dari perubahan terkait usia.

2) Perubahan enzim

Metabolisme obat melalui reaksi fase II tampak tidak berubah akibat penuaan. Satu studi spesimen mikrosomal hati manusia tidak menunjukkan perbedaan antara pasien yang lebih tua dan lebih muda dalam aktivitas enzim. Meskipun adanya penemuan ini, tampaknya ada perbedaan tergantung usia dalam pembersihan metabolik beberapa obat. Alprazolam dan diazepam ditransformasi oleh enzim fase I menjadi metabolit aktif, yang mungkin memiliki durasi kerja yang lebih lama pada pasien usia lanjut, sedangkan lorazepam dan oxazepam mengalami konjugasi menjadi metabolit yang tidak aktif dan tidak terpengaruh oleh penuaan. Penurunan ini lebih mungkin disebabkan oleh berkurangnya aliran darah hati daripada perubahan spesifik pada enzim hati. Penting untuk diingat bahwa polifarmasi mungkin memiliki efek signifikan pada metabolisme hati, karena selain sebagai substrat untuk enzim fase I, banyak obat yang menghambat atau memicu aktivitasnya.

d. Ekskresi

Obat bisa dihilangkan melalui urine, feses, empedu, atau paru-paru. Rute yang menjadi perhatian khusus dalam diskusi tentang perubahan farmakokinetika terkait usia adalah ekskresi ginjal. Fungsi ginjal menurun pada lanjut usia, dengan penurunan progresif pada massa ginjal, clearance kreatinin, dan laju filtrasi glomerulus. Beberapa penelitian telah menunjukkan penurunan laju filtrasi glomerulus sekitar 1 mL / menit / 1,73 m² per tahun setelah usia

sekitar 40 tahun, yang disebabkan oleh berkurangnya jumlah glomeruli yang berfungsi. Ukuran ginjal berkurang 20% sampai 30% antara usia 30 dan 80 tahun, dan analisis mikroskopis dari ginjal yang lebih tua telah menunjukkan peningkatan fibrosis dan atrofi tubular. Penurunan fungsi ginjal secara signifikan memengaruhi eliminasi diuretik, digoksin, litium, dan obat-obatan yang larut dalam air, tetapi sebagian besar penurunan ini tampaknya disebabkan oleh morbiditas yang umumnya terkait dengan usia, daripada proses penuaan alami.

Kreatinin serum banyak digunakan sebagai penanda fungsi ginjal dalam praktik klinis, tetapi harus diketahui bahwa hal ini dipengaruhi oleh massa otot, aktivitas fisik, asupan protein, dan sekresi aktif kreatinin oleh tubulus proksimal ginjal. Karena penurunan klirens ginjal ini, waktu paruh plasma obat yang diekskresikan melalui ginjal menjadi lebih lama dan konsentrasi obat meningkat. Namun, kreatinin saja bukanlah ukuran yang memadai untuk fungsi ginjal pada pasien yang lebih tua. Pasien lansia dengan massa otot yang menurun mungkin memiliki kadar kreatinin serum dalam kisaran normal (biasanya 0,8 hingga 1,3 mg/ dL) tetapi pada kenyataannya memiliki fungsi ginjal yang terganggu secara signifikan. Oleh karena itu, menghitung clearance kreatinin, baik dari pengumpulan urine atau dengan menggunakan persamaan matematika seperti rumus Cockcroft-Gault, adalah cara yang lebih tepat untuk memperkirakan fungsi ginjal (Maulida & Puspitasari, 2021).

2. Perubahan Farmakodinamik

Pada orang lanjut usia terjadi perubahan farmakodinamik seperti perubahan konsentrasi neurotransmitter dan reseptor, perubahan hormonal, dan gangguan metabolik glukosa. Mekanisme homeostatis pada orang lanjut usia

berubah, seperti terganggunya takikardia refleks, pengaturan suhu, dan elektrolit yang terganggu sehingga dapat meningkatkan risiko efek samping obat.

Pada lanjut usia terjadi perubahan struktural dan neurokimia pada sistem saraf pusat disebabkan oleh *blood brain barrier* yang kurang efektif dan otak terpapar pada dosis obat yang lebih tinggi. Contoh, seperti Antipsikotik, antikolinergik, dan benzodiazepin yang dapat menyebabkan kebingungan. Jumlah neuron dan reseptor kolinergik yang terlibat dalam fungsi kognitif menurun sehingga obat antikolinergik seperti diphenhydramine pada pasien lansia dapat menyebabkan delirium. Pada pasien lanjut usia terjadi penurunan transporter dopamin, jumlah neuron dopaminergik serta reseptor dopamin D2 pada sistem saraf pusat. Dapat menyebabkan ekstrapiramidal (Maulida & Puspitasari, 2021).

E. Interaksi Obat Pada Pasien Geriatri

Penyakit yang biasa diderita oleh lansia biasanya jarang dengan diagnosis tunggal, tetapi sering multidiagnosis. Diketahui 34,6% dari pasien lanjut usia menderita satu penyakit, 28% menderita dua penyakit, 14,6% menderita tiga penyakit, 6,2% empat penyakit, 2,3% lima penyakit, 0,8% menderita enam penyakit, dan sisanya menderita tujuh atau lebih penyakit (Kemenkes RI, 2016).

Dalam survei kesehatan di Inggris tahun 2016, diketahui 56% pasien usia 85 tahun keatas menggunakan lebih dari 5 obat, dan sebuah studi menyebutkan pasien lanjut usia dengan dua penyakit penyerta, 20,8% menerima 4-9 obat dan 1,1% menerima 10 atau lebih obat (Aggarwal et al., 2020). Banyaknya obat-obatan yang dikonsumsi pasien lanjut usia menyebabkan terjadi polifarmasi sehingga meningkatnya kejadian interaksi obat dan memiliki risiko meningkatkan gangguan kesehatan pada pasien geriatri (Herdaningsih et al., 2016).

Pasien lanjut usia memiliki penyakit yang lebih parah dibandingkan orang dewasa muda, karena pada pasien lanjut usia terjadi perubahan pada fungsi fisiologis yang mengarah

pada farmakodinamik dan farmakokinetik sehingga dapat mempengaruhi metabolisme obat dan efek samping obat. Obat yang diberikan pada pasien lanjut usia seringkali kurang akurat, tentunya akan berhubungan dengan masalah kesehatan sehingga timbulnya efek samping obat, dan *adverse drug reactions* (Fauziyah et al., 2017).

F. Mencegah Interaksi Obat-obat Pada Pasien Geriatri

Jumlah obat yang digunakan untuk mengobati pasien usia lanjut harus diminimalkan untuk mengurangi kejadian reaksi merugikan, potensi interaksi obat-obat, dan kesulitan kepatuhan sementara pada saat yang sama meminimalkan biaya yang terkait dengan farmakoterapi. Interaksi obat dapat dihindari dengan menggunakan obat alternatif dan melakukan pemantauan melalui penggunaan Personal Digital Assistant (PDA) genggam dan aplikasi komputer lainnya (Maulida & Puspitasari, 2021).

Sebuah studi yang dilakukan oleh Kheshti et al yaitu membandingkan lima perangkat lunak untuk mendeteksi interaksi obat-obat. Perbandingan tersebut dilakukan dengan mengevaluasi keakuratan dan kelengkapan masing-masing perangkat lunak. Hasil yang didapatkan yaitu *Lexi-Interact* dan *Micromedex* menunjukkan perangkat lunak yang memberikan performa yang terbaik yaitu menyediakan aplikasi yang paling kompeten, lengkap, dan ramah pengguna (Kheshti et al., 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, P., Woolford, S. J., & Patel, H. P. (2020). Multi-morbidity and polypharmacy in older people: challenges and opportunities for clinical practice. *Geriatrics*, 5(4), 85.
- Cybulski, M., Krajewska-Kulak, E., Sowa, P., Shpakau, A., Theodosopoulou, E., & Chadzopulu, A. (2016). Most common health problems of elderly in the opinion of health sciences students in Poland, Belarus and Greece. *Progress in Health Sciences*, 6, 39–45.
- Direktorat Statistik Kesejahteraan Rakyat. (2024). *Statistik Penduduk Lanjut Usia 2024* (Vol. 21). Badan Pusat Statistik.
- Fauziyah, S., Radji, M., & Andrajati, R. (2017). Polypharmacy in elderly patients and their problems. *Asian J Pharm Clin Res*, 10(7), 44–49.
- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestari, K., & Annisa, N. (2016). Potensi interaksi obat-obat pada resep polifarmasi: studi retrospektif pada salah satu Apotek di kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 5(4), 288–292.
- Kemendes RI. (2016). Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 25 Tahun 2016 tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016-2019. *Peraturan Menteri Kesehatan Nomor*, 25.
- Kheshti, R., Aalipour, M., & Namazi, S. (2016). A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 5(4), 257–263.
- Maulida, R., & Puspitasari, I. M. (2021). Review Artikel: Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Geriatri Dengan Peresepan Polifarmasi. *Farmaka*, 19(1), 95–103.
- Shetty, V., Chowta, M. N., Chowta K, N., Shenoy, A., Kamath, A., & Kamath, P. (2018). Evaluation of potential drug-drug interactions with medications prescribed to geriatric patients in a tertiary care hospital. *Journal of Aging Research*, 2018(1), 5728957.

Zulkarnaini, A., & Martini, R. D. (2019). Gambaran Polifarmasi Pasien Geriatri Dibeberapa Poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(1S), 1–6.

BIODATA PENULIS

apt. Gina Aulia, M.Farm lahir di Bandung, 21 Februari 1989. Jenjang Pendidikan yang ditempuh S1 Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, lulus tahun 2011. Apoteker di Universitas Padjadjaran, lulus tahun 2013. Pendidikan S2 (Magister) Farmasi Klinik di Universitas Padjadjaran, lulus tahun 2016. Saat ini aktif sebagai dosen di Program Studi S1 Farmasi Klinik dan Komunitas STIKes Widya Dharma Husada Tangerang. Berbagai karya ilmiah juga sudah dihasilkan oleh penulis seperti buku, artikel Nasional maupun artikel Internasional. Semoga buku ini bermanfaat bagi para pembaca.

BAB 15

Interaksi Obat pada Pasien Anak dan Neonatus

apt. Suny Koswara Rahajeng., M.Farm.

A. Pendahuluan

Interaksi obat termasuk dalam salah satu jenis kategori DRP (*drug related problems*) yang masih sering terjadi yang dapat berpengaruh pada kondisi pasien. Interaksi obat terjadi karena adanya obat lain yang dapat mengurangi efektivitas secara farmakodinamik atau farmakokinetik (Hendera & Rahayu, 2018). Salah satu penyebab interaksi obat yaitu banyaknya jenis obat yang diterima pasien, polifarmasi ini biasa terjadi pada semua pasien, pasien dewasa, pasien pediatri bahkan pasien geriatrik. Pada anak usia <11 tahun, organ-organ tubuh masih terus berkembang dan belum sempurna sehingga ada perbedaan fungsi anatomi & fisiologi, yang menjadi pertimbangan dalam pemilihan obat (Hilmi & Saula, 2018).

Kondisi anak seperti alergi, penyakit bawaan, dan lain-lain harus dipertimbangan pada pasien pediatrik karena kondisi khusus yang menyebabkan perbedaan fase farmakokinetik dan farmakodinamik seperti orang dewasa (Hendera & Rahayu, 2018). Terutama anak-anak yang dirawat di Rumah Sakit memiliki kondisi klinis yang lebih kritis sehingga lebih rentan terhadap pemberian obat polifarmasi dan mendapatkan resep dari beberapa dokter yang berbeda, resiko interaksi obat yang terjadi akan lebih tinggi karena obat yang di resepkan lebih banyak (Morales-Ríos et al., 2018).

B. Karakteristik Farmakokinetik dan Farmakodinamik pada Anak dan Neonatus

Pada anak-anak dan neonates (bayi baru lahir) memiliki kinetika obat berbeda dengan orang dewasa sesuai dengan

pertambahan usianya. Beberapa perubahan farmakokinetika terjadi selama tahap perkembangan dari masa anak-anak hingga masa dewasa menjadi pertimbangan dalam penentuan dosis obat untuk anak-anak. Kondisi anak seperti alergi, penyakit bawaan, dan lain-lain harus diperhatikan pada pemberian obat karena menyebabkan perbedaan fase farmakokinetik dan farmakodinamik (Hendera & Rahayu, 2018).

1. Farmakokinetika Anak-anak dan Neonatus

a. Absorpsi obat

Absorpsi atau penyerapan obat melalui rute oral dan parenteral pada anak-anak sebanding dengan orang dewasa. Pada bayi dan anak sekresi asam lambung belum sebanyak pada orang dewasa, sehingga pH lambung menjadi lebih alkalis. Hal tersebut akan menurunkan absorpsi obat – obat yang bersifat asam lemah seperti fenobarbital dan fenitoin, sebaliknya akan meningkatkan absorpsi obat-obat yang bersifat basa lemah seperti penisilin dan eritromisin. Waktu pengosongan dan pH lambung akan mencapai tahap normal pada usia sekitar tiga tahun. Waktu pengosongan lambung pada bayi baru lahir yaitu 6-8 jam sedangkan dewasa 3-4 jam. Oleh karena itu harus diperhatikan pada pemberian obat yang diabsorpsi di lambung. Peristaltik pada neonatus tidak beraturan dan mungkin lebih lambat karena itu absorpsi obat di usus halus sulit diprediksi. Absorpsi perkutan meningkat pada bayi dan anak-anak terutama pada bayi prematur karena kulitnya lebih tipis, lebih lembab, dan lebih besar dalam rasio luas permukaan tubuh per kilogram berat badan. Sebagai contoh terjadinya peningkatan absorpsi obat melalui kulit, terjadi pada penggunaan steroid, asam borat, heksaklorofen, iodium, asam salisilat dan alkohol.

Perbedaan usia, fungsi sistem organ, penyakit yang dialami menyebabkan perbedaan absorpsi obat. Laju penyerapan obat dan luas penyerapan obat

merupakan parameter penting dalam proses absorpsi obat. Pengosongan lambung yang lebih lama dibandingkan orang dewasa, penurunan penyerapan pada usus dan luas permukaan menyebabkan absorpsi obat tertunda dan tidak dapat diprediksi (Lu & Rosenbaum, 2014).

b. Distribusi obat

Distribusi obat pada bayi dan anak berbeda dengan orang dewasa, karena adanya perbedaan volume cairan ekstraseluler, total air tubuh, komposisi jaringan lemak, dan ikatan protein. Volume cairan ekstraseluler relatif lebih tinggi dibandingkan orang-orang dewasa, volume ini akan terus menurun seiring bertambahnya usia; pada neonatus 50%, pada bayi berusia 4-6 bulan 35%, pada usia satu tahun 25% sedangkan pada orang dewasa sebanyak 20-25% dari total berat badan. Hal lain yang lebih penting adalah total cairan dalam tubuh akan lebih tinggi pada bayi yang dilahirkan secara prematur (80-85% dari total berat badan) dibandingkan pada bayi normal (75% dari total berat badan) dan pada bayi usia 3 bulan 60% dan pada orang dewasa (55% dari total berat badan).

Besarnya volume cairan ekstra sel dan total air tubuh akan menyebabkan volume distribusi dari obat-obat yang larut dalam air contoh fenobarbital Na, penicillin dan aminoglikosida, akan meningkat sehingga dosis mg/kg BB harus diturunkan.

Hal sebaliknya terjadi berupa lebih sedikitnya jaringan lemak pada bayi dibandingkan pada orang dewasa. Pada bayi prematur 1-2% sedangkan pada bayi lahir cukup bulan 15% sedangkan pada orang dewasa sekitar 20%. Sebagai konsekuensinya volume distribusi obat yang larut lemak pada bayi dan anak lebih kecil dibandingkan dengan orang dewasa sehingga diperlukan penurunan dosis dan/atau penyesuaian interval. Afinitas ikatan obat dengan protein plasma

pada bayi dan anak lebih rendah dibandingkan dengan orang dewasa, hal ini ditambah pula dengan terjadinya kompetisi untuk tempat ikatan obat tertentu oleh senyawa endogen tertentu seperti bilirubin. Ikatan protein plasma seperti fenobarbital, salisilat dan fenitoin pada neonatus lebih kecil daripada orang dewasa sehingga diperlukan dosis yang lebih kecil atau interval yang lebih panjang. Afinitas ikatan obat dengan protein akan sama dengan orang dewasa pada usia 10-12 bulan. Sebagai contoh, dosis gentamisin pada neonatus usia 0-7 hari 5 mg/kg BB setiap 48 jam, bayi usia 1 - 4 minggu tiap 36 jam, lebih dari 1 bulan setiap 24 jam. Pada anak usia 7-8 bulan 4 mg/kgBB setiap 24 jam (Lu & Rosenbaum, 2014).

c. Metabolisme obat

Tujuan metabolisme obat untuk meningkatkan ekskresi obat pada ginjal dan menurunkan lipoflisitas. Enzim yang paling berperan dalam proses ini adalah enzim sitokrom P450 (CYP). Organ metabolisme ini belum sempurna pada bayi, sehingga akan menyebabkan peningkatan resiko toksisitas obat pada pediatri. Rendahnya metabolisme obat di hati pada neonatus disebabkan oleh rendahnya aliran darah ke hati, asupan obat oleh sel hati, kapasitas enzim hati dan ekskresi empedu. Sistem enzim di hati pada neonatus dan bayi belum sempurna, terutama pada proses oksidasi dan glukoronidase, sebaliknya pada jalur konjugasi dengan asam sulfat berlangsung sempurna. Meskipun metabolisme asetaminofen melalui jalur glukoronidase pada anak masih belum sempurna dibandingkan pada orang dewasa, sebagian kecil dari bagian ini dikompensasi melalui jalur konjugasi dengan asam sulfat. Jalur metabolisme ini mungkin berhubungan langsung dengan usia dan mungkin memerlukan waktu selama beberapa bulan sampai satu tahun agar berkembang sempurna. Hal ini terlihat dari

peningkatan klirens pada usia setelah satu tahun. Dosis beberapa jenis antiepilepsi dan teofilin untuk bayi lebih besar daripada dosis dewasa agar tercapai konsentrasi plasma terapeutik. Hal ini disebabkan bayi belum mampu melakukan metabolisme senyawa tersebut menjadi bentuk metabolit aktifnya. (Lu & Rosenbaum, 2014).

d. Ekskresi obat

Filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, reabsorpsi tubulus menurun dan bersihan (*clearance*) obat tidak dapat diprediksi, tergantung cara eliminasi obat tersebut di ginjal. Pada umumnya obat dan metabolitnya dieliminasi melalui ginjal. Kecepatan filtrasi glomerulus pada neonatus adalah 0,6–0,8 mL/menit per 1,73 m² dan pada bayi adalah 2-4 mL/menit per 1,73 m². Proses filtrasi glomerulus, sekresi tubular dan reabsorpsi tubular akan menunjukkan efisiensi ekskresi ginjal. Proses perkembangan proses ini akan berlangsung sekitar beberapa minggu sampai satu tahun setelah kelahiran. Filtrasi glomerulus, tubular ekskresi, reabsorpsi tubular merupakan 3 proses dalam fase ekskresi obat pada ginjal. Pada bayi, laju filtrasi glomerulus (GFR) sekitar 10-20ml/menit/m dan akan mencapai 70ml/menit/m pada 3-5 bulan, peningkatan GFR juga dipengaruhi oleh usia. (Lu & Rosenbaum, 2014).

2. Farmakodinamik pada Neonatus dan Anak-anak.

Farmakodinamik pada neonatus dan anak-anak sangat berbeda dengan orang dewasa karena adanya perbedaan fisiologis, perkembangan organ, dan maturasi sistem biologis yang memengaruhi respons tubuh terhadap obat. Berikut faktor yang mempengaruhi Farmakodinamik serta contoh perbedaan respons farmakodinamik pada Neonatus dan Anak:

a. Perkembangan Sistem Enzim

Enzim yang terlibat dalam metabolisme obat pada neonatus dan anak belum sepenuhnya berkembang. Akibatnya, respons terhadap obat bisa berbeda, dan dosis yang diperlukan sering kali lebih rendah atau harus dipantau lebih ketat dibandingkan dewasa. Contoh: Metabolisme obat di hati pada neonatus rendah karena kapasitas enzim hati yang belum matang, terutama pada proses oksidasi dan glukuronidasi (Kearns, G. L., *et al*, 2003).

b. Perbedaan Fungsi dan Jumlah Reseptor

Reseptor pada tubuh anak, baik jumlah maupun sensitivitasnya, bisa berbeda dari orang dewasa. Hal ini menyebabkan respons farmakologis terhadap obat tertentu bisa lebih kuat, lebih lemah, atau bahkan berbeda sifatnya dibandingkan dewasa (Hines, R. N. 2008). Kapasitas ikatan protein plasma pada neonatus jauh lebih rendah dibanding dewasa, sehingga fraksi obat bebas yang aktif secara farmakodinamik lebih tinggi. Contohnya, fenitoin dan fenobarbital yang biasanya terikat albumin, pada neonatus akan memiliki efek lebih kuat dan risiko toksisitas lebih tinggi meskipun kadar total obat dalam darah sama dengan dewasa. Perbedaan ini menuntut penyesuaian dosis dan pemantauan ketat terhadap efek obat.

c. Maturasi Sistem Saraf

Sistem saraf pada anak masih berkembang, sehingga respons otak terhadap obat, terutama obat yang bekerja di sistem saraf pusat, bisa berbeda. Misalnya, neonatus lebih sensitif terhadap obat anestesi atau obat yang menekan sistem saraf pusat (Anderson, B. J. 2002). Perbedaan maturasi reseptor dan sistem enzim metabolisme juga memengaruhi respons farmakodinamik. Misalnya, metabolisme fenobarbital yang terutama melalui enzim hati CYP2C9 belum matang pada neonatus, menyebabkan waktu paruh obat lebih panjang dan efeknya bertahan lebih lama

dibanding dewasa. Kondisi ini harus diperhitungkan agar tidak terjadi akumulasi dan toksisitas (Sari, 2023; dokter post, 2025).

B. Contoh Kasus Interaksi Obat pada Anak dan Neonatus

1. Ibuprofen dengan kortikosteroid (ibuprofen-hydrocortison, ibuprofen-triamcinolon). Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dengan kortikosteroid dalam satu waktu dapat meningkatkan potensi toksisitas gastrointestinal yang serius seperti peradangan, pendarahan, dan ulserasi (Zulfa, 2018).
2. Interaksi phenobarbital dengan parasetamol juga terjadi secara farmakokinetik, phenobarbital dapat mempercepat metabolisme parasetamol dan meningkatkan hepatotoksik parasetamol (Drugs.com, 2021).
3. Interaksi phenobarbital dengan kortikosteroid seperti phenobarbital dengan dexamethasone, phenobarbital dengan methylprednisolone juga terjadi secara farmakokinetik. Phenobarbital dapat mempengaruhi metabolisme kortikosteroid sehingga dapat menurunkan efek terapeutiknya (Medscape, 2021).
4. Pemberian antibiotik ceftriaxone bersamaan dengan infus yang mengandung kalsium, seperti larutan Ringer laktat. Interaksi ini dapat menyebabkan pengendapan garam ceftriaxone-kalsium yang berisiko menyumbat pembuluh darah paru dan ginjal, bahkan dapat mengancam nyawa. Kasus ini dilaporkan khususnya pada neonatus usia kurang dari 28 hari dan bayi hingga usia 1 tahun, sehingga sangat penting untuk menghindari pemberian bersamaan kedua obat tersebut pada kelompok usia ini (Hendera, A., & Rahayu, R. 2018).
5. Interaksi antara ranitidin dengan parasetamol pada anak-anak. Ranitidin dapat menghambat enzim glucuronyltransferase yang berperan dalam metabolisme parasetamol, sehingga meningkatkan paparan parasetamol dalam tubuh (nilai AUC meningkat sekitar 63%). Interaksi ini biasanya bersifat minor dan dapat dihindari dengan

memberikan jeda waktu antara kedua obat tersebut (Lestari, D., & Wahyuningsih, S. 2021).

6. Kasus interaksi f pada anak dengan penyakit pneumonia yang mendapat terapi kombinasi obat. Misalnya, interaksi antara kaptopril dan furosemid yang dapat memperkuat efek hipotensi dan diuretik, sehingga memerlukan pemantauan ketat tekanan darah dan elektrolit selama terapi (Azyenela, L., et al. 2022).
7. Interaksi Antara Furosemid dan Aminoglikosida (Gentamisin) pada Neonatus
Seorang neonatus lahir prematur pada usia kehamilan 30 minggu dirawat di NICU karena respiratory distress syndrome dan infeksi nosokomial. Pasien mendapat terapi kombinasi furosemid untuk mengatasi overload cairan dan gentamisin sebagai antibiotik. Setelah beberapa hari pengobatan, bayi menunjukkan penurunan respons pendengaran pada pemeriksaan skrining pendengaran awal. Interaksi antara furosemid dan gentamisin meningkatkan risiko ototoksisitas, terutama pada neonatus prematur. Furosemid dapat mempotensiasi efek toksik gentamisin pada sel rambut koklea, yang dapat menyebabkan gangguan pendengaran permanen. Karena itu, penggunaan kombinasi ini harus dimonitor ketat dengan evaluasi fungsi ginjal dan pendengaran secara berkala (Pacifici, G. M. 2009).
8. Interaksi Antara Fenitoin dan Deksametason pada Anak dengan Kejang
Deksametason merupakan induktor enzim sitokrom P450, terutama CYP3A4, yang dapat meningkatkan metabolisme fenitoin dan menurunkan kadarnya dalam plasma, sehingga menurunkan efektivitasnya. Oleh karena itu, kombinasi ini harus diawasi, dan penyesuaian dosis fenitoin mungkin diperlukan untuk mempertahankan kadar terapeutik (Patsalos, P. N., & Perucca, E. 2003).
9. Interaksi Antara Teofilin dan Makrolida (Eritromisin) pada Anak
Seorang anak usia 8 tahun dengan asma kronik mendapat terapi teofilin dan mengalami infeksi saluran

napas atas, sehingga diberikan eritromisin sebagai antibiotik. Dua hari kemudian, anak mengalami mual, muntah, dan tremor. Eritromisin dapat menghambat metabolisme teofilin melalui inhibisi enzim CYP1A2, yang menyebabkan peningkatan kadar teofilin dalam plasma dan meningkatkan risiko toksisitas, termasuk efek samping seperti aritmia dan gangguan neurologis. Pemantauan kadar teofilin diperlukan jika digunakan bersamaan dengan eritromisin (Faber, H. K., & Jenne, J. W. 1990).

C. Pencegahan dan Manajemen Interaksi Obat

Pencegahan interaksi obat pada anak dan neonatus sangat bergantung pada edukasi dan komunikasi yang baik antara tenaga kesehatan dan orang tua. Orang tua harus selalu berkonsultasi dengan dokter sebelum memberikan obat apa pun kepada anak atau bayi, termasuk obat bebas dan suplemen, untuk menghindari risiko interaksi obat yang tidak diinginkan (Dinas Kesehatan Provinsi Kepulauan Riau, 2024).

Manajemen interaksi obat pada neonatus dan anak-anak juga melibatkan pemantauan ketat terhadap kondisi klinis dan respons terapi. Karena metabolisme dan ekskresi obat pada neonatus belum sempurna, dosis harus disesuaikan dengan umur dan berat badan, serta pemantauan efek samping harus dilakukan secara rutin. Penggunaan obat secara injeksi harus dilakukan dengan teknik yang benar untuk menghindari komplikasi, dan pemberian obat oral pada neonatus harus hati-hati untuk mengurangi risiko aspirasi. Serta perlunya menilai manfaat dan risiko terapi kombinasi, serta melakukan penyesuaian dosis atau mengganti obat jika diperlukan (Nurinasari, 2014).

Penggunaan sistem rekam medis elektronik dan konsultasi antar tenaga kesehatan. Dengan sistem yang terintegrasi, riwayat penggunaan obat, alergi, dan terapi yang sedang dijalani dapat dengan mudah diakses sehingga meminimalkan kesalahan pemberian obat dan interaksi yang tidak terduga (Hendera, A., & Sri, D, 2019; Nursalam, N., & Wahyuni, S, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, B. J. (2002). Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the neonate. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 58(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0496-7>
- Azyenela, L., et al. (2022). Studi interaksi obat pada pasien balita dengan pneumonia di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Ilmiah Farmasi, Special Edition*, 129-135. <https://journal.uui.ac.id/IIF/article/download/21458/12163/6286>.
- Dinas Kesehatan Provinsi Kepulauan Riau. (2024, Oktober 13). *Tips aman penggunaan obat pada anak*. <https://dinkes.kepriprov.go.id/blog/viewberita/tips-aman-penggunaan-obat-pada-anak>.
- Dokterpost. (2025). Aspek Farmakologi Obat Kejang Neonatus: Panduan Praktis Fenobarbital, Fenitoin, dan Diazepam untuk Dokter Umum <https://dokterpost.com/blog/aspek-farmakologi-obat-kejang-neonatus-panduan-praktis-fenobarbital-fenitoin-dan-diazepam-untuk-dokter-umum>.
- Drugs.com. (2021). Paracetamol and phenobarbital drug interactions. Retrieved from <https://www.drugs.com/drug-interactions/acetaminophen-with-phenobarbital-103-0-1803-1154.html>
- Faber, H. K., & Jenne, J. W. (1990). Interactions of theophylline with other drugs. *Chest*, 97(2 Suppl), 97S-104S. https://doi.org/10.1378/chest.97.2_Supplement.97S.
- Hendera, A., & Rahayu, R. (2018). Hubungan interaksi obat pada pasien pediatrik rawat inap rumah sakit Islam Sultan Agung Semarang. *Prosiding KONSTELASI ILMIAH MAHASISWA UNISSULA*, 7, 45-50. <https://jurnal.unissula.ac.id/index.php/kimukes/article/download/20277/6482>.
- Hendera, A., & Sri, D. (2019). Hubungan interaksi obat pada pasien pediatrik rawat inap. *Jurnal Kimia dan Farmasi*, 15(2), 120-126.

- https://repository.unissula.ac.id/23825/2/33101700067_fullpdf.pdf.
- Hilmi, A., & Saula, M. (2018). Hubungan interaksi obat pada pasien pediatrik rawat inap. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. http://repository.unissula.ac.id/23825/2/33101700067_fullpdf.pdf.
- Hines, R. N. (2008). The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacology & Therapeutics*, 118(2), 250-267. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.03.003>
- Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157-1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMr035092>
- Lestari, D., & Wahyuningsih, S. (2021). Pengaruh ranitidin terhadap metabolisme parasetamol pada anak-anak. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 12(3), 145-150. http://repository.unissula.ac.id/23825/2/33101700067_fullpdf.pdf
- Lu, H., & Rosenbaum, S. (2014). Clinical pharmacology in pediatrics. In K. K. Young (Ed.), *Pediatric pharmacology and therapeutics* (pp. 45-62). Springer.
- Medscape. (2021). *Drug interaction checker: Phenobarbital and corticosteroids*. Retrieved from <https://www.medscape.com/druginfo>
- Morales-Ríos, O., et al. (2018). Drug-drug interactions in pediatric inpatients: Prevalence and associated factors. http://repository.unissula.ac.id/23825/2/33101700067_fullpdf.pdf
- Nurinasari. (2014). Pedoman pemberian obat pada neonatus dan anak. Dalam STIKES Guna Bangsa Yogyakarta (hal. 143). <https://jabfung.gunabangsa.ac.id/index.php?p=fstream-pdf&fid=826&bid=634>.

- Nursalam, N., & Wahyuni, S. (2020). Evaluasi drug related problems kategori kontraindikasi dan interaksi obat pada pasien neonatus dan pediatrik di PICU dan NICU. *Jurnal Farmasi Klinik*, 8(1), 45-52. <https://eprints.ums.ac.id/116378/1/NASKAH%20PUBLIKASI.pdf>.
- Pacifici, G. M. (2009). Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in neonates. *Paediatric Drugs*, 11(1), 33-40. <https://doi.org/10.2165/00148581-200911010-00004>.
- Patsalos, P. N., & Perucca, E. (2003). Clinically important drug interactions in epilepsy: Interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet Neurology*, 2(8), 473-481. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00410-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00410-5).
- Sari, R. (2023). Prinsip dasar penggunaan antibiotik pada anak [PDF]. Universitas Kristen Indonesia. <http://repository.uki.ac.id/18576/7/PrinsipDasarPenggunaanAntibiotikpadaAnak.pdf>.
- Zulfa, F. A. (2018). *Interaksi obat dan implikasinya dalam praktik kefarmasian*. Yogyakarta: Deepublish.

BIODATA PENULIS

apt. Suny Koswara Rahajeng, M.Farm lahir di Jakarta, pada 3 Juli 1988. Menyelesaikan pendidikan S1 di Jurusan Farmasi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Profesi Apoteker dan S2 Farmasi di Universitas Pancasila. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan D3 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Widya Dharma Husada Tangerang.

BAB 16

Interaksi Obat pada Pasien dengan Penyakit Hati dan Ginjal

Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS

A. Pendahuluan

Pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) adalah pelayanan yang berorientasi pada pasien dimana farmasis bertanggung jawab untuk mengoptimalkan hasil terapi, salah satunya dengan cara mengidentifikasi *Drug related problems* (DRPs). Salah satu dari DRPs adalah interaksi obat yaitu interaksi antara obat dengan obat atau obat dengan makanan (Cipolle dkk, 2004). Interaksi obat adalah keadaan dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, dimana dapat menghasilkan efek meningkat atau menurun atau menghasilkan efek baru yang tidak dihasilkan oleh obat tersebut. Interaksi ini dapat terjadi dari penyalahgunaan yang disengaja atau karena kurangnya pengetahuan tentang bahan-bahan aktif yang terdapat dalam hal terkait (Bushra *et al.*, 2011). Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (indeks terapi yang rendah) (Mariam, 2016).

Gagal ginjal merupakan suatu keadaan dimana terjadinya penurunan fungsi ginjal secara optimal untuk membuang zat - zat sisa dan cairan yang berlebihan dari dalam tubuh (Vitahealth, 2007). Di Indonesia menurut Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia jumlah yang menderita penyakit gagal ginjal kronik sekitar 50 orang per satu juta penduduk (Lukman *et al.*, 2013).

Pasien dengan gagal ginjal akut (GGA), dan gagal ginjal kronis (GGK) sering diresepkan banyak obat. Obat dengan banyak kelas terapi yang digunakan untuk mengobati penyakit yang mengarah ke GGA dan GGK, seperti diabetes mellitus dan hipertensi, sedangkan yang lainnya digunakan untuk mengontrol atau mengobati komplikasi umum dari GGK, seperti anemia, penyakit tulang, ginjal dan gangguan lipid dan dengan banyaknya jumlah obat-obatan tersebut, dapat meningkatkan risiko interaksi obat (Bailie *et al.*, 2004). Resiko terjadinya interaksi obat semakin besar dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan saat ini dan kecenderungan praktik polifarmasi, telah menjadi semakin sulit bagi dokter dan apoteker untuk akrab dengan seluruh potensi interaksi (Tatro, 2001).

Sirosis hati adalah suatu penyakit hati menahun yang ditandai adanya pembentukan jaringan ikat dan nodul. Sirosis hati membawa risiko komplikasi, sebagian karena sejumlah komorbiditas (Grattagliano *et al.*, 2011). Komplikasi yang sering terjadi pada pasien sirosis hati adalah asites sebesar 50% dari seluruh penderita sirosis dan harus melakukan perawatan rawat inap di rumah sakit, komplikasi lainnya ialah perdarahan ensefalopati dan varises perdarahan (Runyon *et al.*, 2009).

Farmakoterapi sirosis hati sangatlah kompleks. Pasien sirosis hati berisiko mengalami interaksi obat-obat (pDDI) dan/atau reaksi obat yang tidak diharapkan karena tingkat keparahan penyakit dan komorbiditas yang terkait dengan polifarmasi.

B. Interaksi Obat pada Penyakit Gagal Ginjal dan Sirosis Hati

1. Interaksi Obat

Pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) adalah pelayanan yang berorientasi pada pasien dimana farmasis bertanggung jawab untuk mengoptimalkan hasil terapi, salah satunya dengan cara mengidentifikasi *Drug related problems* (DRPs). Salah satu dari DRPs adalah interaksi obat yaitu interaksi antara obat dengan obat atau obat dengan makanan (Cipolle *et al.*, 2004).

Interaksi obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan dan dianggap penting secara klinis jika berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi sehingga terjadi perubahan pada efek terapi (Setiawati, 2008). Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakokinetik obat dan interaksi yang mempengaruhi respons farmakodinamik obat (Fradgley, 2003).

Perubahan efek obat akibat interaksi obat sangat bervariasi diantara individu karena dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti dosis, kadar obat dalam darah, rute pemberian obat, metabolisme obat, durasi terapi dan karakteristik pasien seperti umur, jenis kelamin, unsur genetik dan kondisi kesehatan pasien (Fradgley, 2003).

Menurut data dari *Committee for Proprietary Medicine Product* (Dalimunthe, 2009), pada beberapa kasus, interaksi obat terkadang dapat menimbulkan efek pada kedua obat sehingga obat mana yang mempengaruhi dan obat mana yang dipengaruhi, menjadi tidak jelas. Diperkirakan, insiden terjadinya interaksi obat sekitar 7% dari semua efek samping obat dan kematian akibat ini sekitar 4%.

Interaksi obat menjadi salah satu masalah yang serius dalam terapi karena jika terjadi interaksi obat akan mempengaruhi keberhasilan terapi dan berpotensi menyebabkan kegagalan terapi, bisa menyebabkan gangguan tubuh baik bersifat sementara atau permanen dan bahkan bisa menyebabkan kematian. Meskipun begitu tidak semua interaksi obat merugikan, bahkan ada yang menguntungkan (Manik, 2014). Meningkatnya kejadian interaksi obat dengan efek yang tidak diinginkan adalah akibat makin banyaknya dan makin seringnya penggunaan obat - obat yang dinamakan polifarmasi atau *multiple drug therapy* (Gapar, 2003).

2. Penyakit Gagal Ginjal

Gagal ginjal merupakan suatu penyakit fungsi organ ginjal mengalami penurunan hingga akhirnya tidak lagi mampu bekerja sama sekali dalam hal penyaringan pembuangan elektrolit tubuh, menjaga keseimbangan cairan dan zat kimia tubuh seperti sodium dan kalium di dalam darah atau reproduksi urin (NKF, 2016).

Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya penyakit ginjal kronik (PGK) diantaranya adalah usia, menurunnya massa ginjal, diabetes, hipertensi, dan beberapa penyakit lainnya (Dipiro *et al.*, 2008). PERNEFRI (2015), menyebutkan bahwa prevalensi PGK akan terus meningkat seiring dengan bertambahnya usia dengan kategori 45-54 tahun (28,04%), tertinggi pada kelompok usia 55-64 tahun (28,68%). Pada usia lanjut akan sering ditemukan lebih dari satu penyakit kronis (multimorbiditas). Diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, gagal jantung kongestif, penyakit paru, dan lain-lain merupakan salah satu komorbid yang biasa terjadi pada pasien PGK (NKF, 2014).

Pasien dengan multimorbiditas biasanya akan menerima obat dengan jumlah yang lebih banyak (polifarmasi). Identifikasi dini PGK dan intervensinya bertujuan untuk memperbaiki metode peresepan dan penggunaan obat untuk membantu mencegah atau memperlambat perkembangan ke *End Stage Renal Disease* (ESRD). Namun, seiring perkembangan PGK dan penggunaan obat meningkat, prevalensi masalah terkait pengobatan (*Drug Related Problems*) meningkat. Pasien dialisis diresepkan rata-rata 12 obat dan berisiko tinggi untuk terjadinya DRP, yang mungkin menyebabkan efek tak diinginkan (Patel *et al.*, 2005; Manley *et al.*, 2004). Banyaknya obat yang dikonsumsi pasien akan meningkatkan probabilitas terjadinya interaksi obat (Page *et al.*, 2016). Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi

terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (indeks terapi yang rendah) (Mariam, 2016).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Marquito *et al.*, (2014), potensi interaksi obat pada pasien PGK yang teridentifikasi sebanyak 74,9% resep obat, sebanyak (0,4%) resep terjadi kontraindikasi, (16,8%) interaksi obat tingkat mayor yang memerlukan intervensi segera, (5,9) terjadi interaksi obat tingkat minor, dan (7,69) interaksi obat tingkat moderat.

Pada interaksi obat dengan tingkat keparahan minor yaitu kombinasi antara captopril-amlodipine. Dimana kombinasi kedua golongan antihipertensi ini dapat menimbulkan peningkatan efek hipotensi. Hal ini terjadi karena kedua golongan obat antihipertensi ini menurunkan tekanan darah dengan cara menurunkan resistensi perifer. Meskipun penggunaan kombinasi obat ini relatif aman, tetap harus dilakukan pemantauan terhadap tekanan darah sistemik terutama selama satu hingga tiga minggu pertama terapi. Penggunaan ketorolac dan ranitidine secara bersamaan dapat menimbulkan aksi teraupetik ketorolac berubah. Antagonis H₂ dapat mengubah disposisi obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), yang mengakibatkan peningkatan atau penurunan konsentrasi plasma. Dimana mekanismenya berhubungan dengan penghambatan metabolisme, perubahan pH lambung yang menurunkan absorpsi, dan/atau penurunan eliminasi urin. Begitu juga untuk penggunaan ranitidine-nifedipine, dimana interaksi obat ini menyebabkan terjadinya peningkatan efek nifedipine dengan mekanisme yang tidak dapat ditentukan. Penatalaksanaan untuk obat ini dilakukan dengan monitoring pasien untuk perubahan efek nifedipine ketika diberikan, tidak dilanjutkan atau pengaturan dosis, ranitidine atau nifedipine. Monitoring dapat dilakukan dengan memantau tekanan darah dan denyut jantung pasien.

Interaksi dengan tingkat keparahan moderate ditemukan pada penggunaan obat furosemide-omeprazole. Penggunaan furosemide bersama omeprazole dapat menyebabkan kondisi yang disebut hipomagnesemia atau kadar magnesium dalam darah rendah. Obat yang dikenal sebagai inhibitor pompa proton termasuk omeprazole dapat menyebabkan hipomagnesemia bila digunakan dalam waktu lama dan resiko dapat meningkat bila dikombinasikan dengan diuretik atau agen lainnya yang dapat menyebabkan kehilangan magnesium, salah satunya furosemide. Pada kasus yang parah, hipomagnesemia dapat menyebabkan irama jantung yang tidak teratur, palpitasi, kejang otot, tremor dan kejang. Diperlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk menggunakan obat ini dengan aman. Selanjutnya penggunaan candesartan-alprazolam. Pemberian alprazolam bersama dengan antihipertensi dan agen hipotensi lainnya, khususnya vasodilator dan alpha-blocker, dapat menyebabkan efek aditif pada tekanan darah dan ortostasis efek samping dari kedua obat ini seperti sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung. Efek samping ini dapat terlihat pada awal pengobatan, setelah peningkatan dosis atau ketika pengobatan dimulai kembali setelah pemberhentian. Dilakukan monitoring seperti pemantauan yang ketat untuk perkembangan hipotensi selama pemberian kedua obat ini. Kemudian penggunaan ceftriaxone-furosemide. Penggunaan furosemide atau mungkin golongan obat *loop diuretik* lain dengan beberapa antibiotik golongan sefalosporin berpotensi menyebabkan nefrotoksik, terutama penggunaan antibiotik sefalosporin dosis tinggi baik melalui intravena maupun oral. Furosemide terbukti meningkatkan konsentrasi plasma dan mengurangi klirens kreatinin dari beberapa antibiotik golongan

sefalosporin . Penggunaan kedua obat ini harus hati- hati dan direkomendasikan untuk monitoring fungsi ginjal dengan menghitung nilai laju filtrasi glomerulus terutama pada dosis tinggi, geriatri, maupun pasien dengan gangguan ginjal. Untuk menghindari kejadian interaksi obat, disarankan untuk memberi jeda pemberian furosemide 3 hingga 4 jam sebelum golongan sefalosporin.

Interaksi dengan tingkat keparahan *major* ditemukan pada penggunaan obat captopril-candesartan. Penggunaan captopril bersama dengan candesartan dapat meningkatkan resiko efek samping seperti hiperkalemia, hipotensi, sinkop dan disfungsi ginjal karena efek aditif atau sinergis pada sistem renin-angiotensin. Jika kombinasi tersebut dianggap perlu secara medis, maka dilakukan pemantauan yang ketat terhadap elektrolit serum, tekanan darah dan disfungsi ginjal. Selanjutnya amiodaron dan furosemide, dimana amiodaron dapat memperpanjang interval QT terkait dosis. Secara teoritis, pemberian bersama dengan agen yang dapat menghasilkan hipokalemia dan/atau hipomagnesemia seperti furosemide dapat menyebabkan peningkatan resiko aritmia ventrikel. Pemberian amiodaron bersama obat-obat yang dapat menyebabkan gangguan kalium dan/atau magnesium umumnya harus dihindari. Untuk managemennya yaitu dengan menghentikan penggunaan amiodaron dan mengganti furosemide dengan bisoprolol. Bisoprolol adalah jenis obat penghambat beta (*beta blocker*) yang tidak hanya menurunkan tekanan darah tinggi saja, namun fungsinya bisa digunakan untuk membantu mencegah stroke, serangan jantung, dan penyakit ginjal. Berdasarkan Obat dengan tingkat keparahan *major* lainnya yaitu penggunaan amiodaron dan ondansetron. Penggunaan amiodaron bersama ondansetron dapat meningkatkan risiko irama jantung yang tidak teratur

yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang. Namun kondisi ini sangat rentan pada pasien yang memiliki kondisi jantung yang disebut *long QT syndrome*, penyakit jantung lainnya, kelainan konduksi, atau gangguan elektrolit. Pemberian bersama agen antiaritmia kelas IA seperti quinidine atau kelas III seperti amiodaron dengan obat lain yang dapat memperpanjang interval QT seperti ondansetron, sebaiknya dihindari kecuali jika manfaat lebih besar dari pada risikonya. Perhatian dan pemantauan klinis direkomendasikan jika penggunaan bersama diperlukan. penggunaan bersama obat amlodipine dan simvastatin dengan mekanisme interaksi farmakokinetik yang dapat berpotensi menyebabkan efek rhabdomyolysis. Pemberian antibiotik golongan aminoglikosida (gentamisin) dan obat diuretik kuat dapat mempotensiasi risiko terjadinya ototoksisitas atau nefrotoksisitas.

3. Penyakit Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan suatu bentuk penyakit hati yang kronik yang dapat diderita oleh manusia, di beberapa kawasan terdapat perbedaan gambaran histopatologi hati. Di Negara barat bentuk utama adalah sirosis alkoholik, sedangkan di Indonesia 90 % adalah kasus tipe makronoduler (Ranakusuma, 1987).

Pengobatan dapat dilakukan dengan obat (profilaksis, simptomatik, kausal) atau tanpa obat. Perlu diingat bahwa banyak pasien tidak memerlukan pengobatan medikamentosa, bahkan pasien kadang dirugikan dengan pemberian obat (Anonim, 1999).

Sirosis Hepatis adalah penyakit yang ditandai oleh adanya peradangan difus dan menahun pada hati, diikuti dengan proliferasi jaringan ikat, degenerasi, dan regenerasi sel-sel hati, sehingga timbul kekacauan dalam susunan parenkim hati (Anonim, 1999). Sirosis bukan merupakan penyakit yang spesifik, tetapi merupakan hasil akhir berbagai

penyakit yang menyebabkan terjadinya cedera sel hepar yang kronis. Kelainan ini merupakan suatu kerusakan arsitektur sel hepar yang *irreversibel*, yang mengenai seluruh hepar, dan ditandai dengan fibrosis (Underwood, 2000).

Patogenesis, Infeksi hepatitis viral tipe B/C menimbulkan peradangan sel hati. Peradangan ini menimbulkan nekrosis meliputi daerah yang luas. Mekanisme terjadinya sirosis bisa secara: mekanik, imunologis dan campuran (Tarigan, 1996). Pemeriksaan penunjang, adanya anemia, gangguan faal hati (penurunan kadar albumin serum, peningkatan kadar globulin serum, peningkatan kadar bilirubin direk dan indirek), penurunan enzim kolinesterase, serta peningkatan SGOT dan SGPT. Klasifikasi Child dipakai sebagai petunjuk prognosis yang tidak baik dari pasien sirosis (Anonim, 1999).

Peresepan Obat, prinsip umum penggunaan obat pada pasien penyakit hati yang berat:

- a. Sedapat mungkin dipilih obat yang eliminasinya terutama melalui ekskresi ginjal.
- b. Menghindari penggunaan : obat-obat yang mendepresi susunan saraf pusat (terutama morfin), diuretik tiazid, obat- obat yang menyebabkan konstipasi, antikoagulan oral, kontrasepsi oral, dan obat-obat yang menyebabkan hepatotoksik.
- c. Menggunakan dosis obat yang lebih rendah dari normal, terutama obat- obat yang eliminasi utamanya melalui metabolisme hati, kemudian monitor respon klinik pasien, dan bila perlu monitor kadar obat dalam plasma, serta uji fungsi hati pada pasien dengan fungsi hati yang berfluksuasi (Anonim, 1999).

Obat -obat yang harus dihindari penderita sirosis hati adalah Sedatif (golongan benzodiazepine, opiat), obat-obat yang menginduksi gangguan elektrolit. Gangguan elektrolit antara lain hipokalemia dan hipovolemik (golongan diuretik), obat-obat yang terkait dengan pendarahan atau perubahan fungsi platelet, gangguan hati

menyebabkan penurunan atau gangguan produksi faktor pembekuan darah, maka resiko pendarahan akan meningkat (obat NSAID, warfarin, aspirin), obat yang mempengaruhi enzim hati dan dapat mengganggu gambaran klinis dan dapat meningkatkan resiko toksisitas dari terapi yang bersamaan (rifampisin dapat meningkatkan hepatotoksitas isoniazid). Obat-obat hepatotoksik ini ini dapat menyebabkan toksisitas terkait dosis dapat menyebabkan toksisitas pada dosis yang lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien yang fungsi hatinya normal, contoh : parasetamol, isoniazid (Kenward dan Tan, 2003).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1999, *Kapita Selekta Kedokteran*, Mansjoer, A., Triyanti, K., Savitri, R., Wardhani, W. I., Setiowulan, W., Edisi 3, **Jilid 1**, Media Aesculapius, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Anderson, E. T., & McFarlane, J. 2011. *Community as Partner: Theory and Practice in Nursing* (6th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins
- Baxter, Karen., 2012, *Stockley 's Drug Interactions – Pocket Compani*. K. Baxter, ed., London: Pharmaceutical Press.
<https://doi.org/10.3163%2F1536-5050.99.2.016>.
- Bushra Rabia, Nousheen Aslam, Arshad Yar Khan. 2011. 'Food-Drug Interactions'. *Oman Medical Journal*, **26(2)**
- Cipolle, R.J., Strand, L.M., Morley, P.C. 2004. *Pharmaceutical Care Practice*. McGraw-Hill, New York
- Dipiro J. T., Wells, B., Schwinghammer, T.L., Dipiro, C.V. 2008. *Pharmacoterapy handbook* 7th Ed. New York: Mc Graw Hill Companies. Inc
- Dalimunte, A. 2009. *Interaksi Pada Obat Antimikroba*. Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera, Medan
- Fradgley, S. 2003. *Farmasi klinis : Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Penerbit PT Elek Media Komputindo, Jakarta
- Franz, C. C., Egger, S., Born, C., Bravo, A. E. R., and Krähenbühl, S. (2012). Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *European journal of clinical pharmacology*, 68(2), 179-188.
<https://doi.org/10.1007/s00228-011-1105-5>
- Drugs.com. 2017. *Drugs Interaction Checker (Online)*
www.drugs.com/drug_interactions.html. Multum Information Service
- Gapar, R.S. 2003. *Interaksi Obat Beta- Blocker dengan Obat-obat lain*. Bagian Farmakologi FK USU, Medan.
- Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L and Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. National Center for Biothecnology Information; *World J Gastroenterol*. 2011. 17(18): 2273 – 2282

- Kenward, R. L., Tan, C. K., 2003, *Penggunaan Obat pada Gangguan Hati, Farmasi Klinis*, hal 155-169, PT Elex Media Komputindo, Gramedia, Jakarta.
- Lukman. N., Kaninom. E., Wowoling. F. 2013. *Hubungan Tindakan Hemodialisa dengan Tingkat Depresi Klien Penyakit Ginjal Kronik di BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado*. *Ejournal Keperawatan (e-Kp)*. **1(1)**, Manado
- Manik, U., Harahap, U., Tjipta, G. 2012. A Retrospective Study on Drug Interaction For Pediatric In- Patients at Central Public Hospital Haji Adam Malik, Medan For The Period of January-June 2012. *International Journal of Basic Clinical Pharmacology* 3, 512.
- Mariam, S. 2016. *Evaluasi Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Geriatri Penderita Gagal Jantung*. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi dan Industri, Bogor
- Marquito A. B., Fernandes, N. M., Colugnati, F. A. B., Paula, R. B. De. 2014. Identifying Potential Drug Interactions in Chronic Kidney Disease Patients Juiz de For a: Interdisciplinary Center for Nephrology Studies Research and Care. *J Bras Nefrol* 2014;36(1):26-34
- National Kidney Foundation, 2016. *About Chronic Kidney Disease*; 2016 [dikutip 26 Juni 2025] : <https://www.kidney.org/kidneydisease/aboutckd>
- Page RL *et al.* 2016. Drugs that may cause or exacerbate heart failure. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 134(2)
- Patel, I. H., Sugihara, J. G., Weinfeld, R. E., Wong, E. G., Siemsen, A. W., Berman, S. J. 2005. Ceftriaxone Pharmacokinetics in Patients with Various Degrees of Renal Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*; 25, 438–442.
- [PERNEFRI] Perhimpunan Nefrologi Indonesia. 2015. *8th Report of Renal Registry*. Jakarta: Pernefri
- Philip Masson, Webster, Angela C, Evi V Nagler, Rachael L Morton. 2017. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. Elsevier Ltd, 389(10075), pp. 1238– 1252. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)

- Ranakusuma. AB, 1987. *Diabetes Tipe Sirosis Hepatis*. UI Press Jakarta
- Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009. 49(6):2087-2107
- Tarigan, P., 1996, Sirosis Hati, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi 3, Jilid 1, hal 271- 279, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Tatro, D.S. 2001. *Drug Interaction Facts*, 5th edition. A Wolters Kluwer Company, St Louis Missouri
- Underwood, J. C. E., 2000, Hepar, Sistem Biliaris, dan Pankreas Eksokrin, *Patologi Umum dan Sistematis*, **volume 2**, Edisi 2, hal 489-493, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Vitahealth. 2007. *Gagal Ginjal (Informasi lengkap Untuk Penderita dan Keluarganya)*. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

BIODATA PENULIS

Apt. Fathul Jannah, S.Si, SpFRS. lahir di Medan, pada 9 Desember 1974. Menyelesaikan pendidikan S1 dan profesi Apoteker di FMIPA Universitas Sumatera Utara dan Spesialis Farmasi Rumah Sakit (SpFRS) di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Sains Cut Nyak Dien, Langsa, Aceh.

BAB 17

Interaksi Obat pada Polifarmasi

Dr. apt. Dona Muin, S. Far., M. Si

A. Pendahuluan

Interaksi obat merujuk pada perubahan dampak suatu obat akibat interaksi dengan obat lain, makanan, minuman, atau suplemen. Interaksi ini dapat menurunkan efektivitas obat, meningkatkan efek samping, atau bahkan menyebabkan efek beracun. Interaksi antara obat dapat terjadi karena berbagai faktor, termasuk perubahan cara tubuh dalam menyerap, mendistribusikan, memetabolisme, atau mengeluarkan obat.

Interaksi obat dapat terjadi interaksi farmakodinamik (yang berkaitan dengan dampak obat pada target dalam tubuh) dan interaksi farmakokinetik (yang berkaitan dengan cara tubuh mengolah obat). Beberapa obat, seperti antibiotik tetrasiklin, bisa berinteraksi dengan produk yang mengandung kalsium (seperti susu atau suplemen kalsium) sehingga penyerapan antibiotik terganggu. Contoh lainnya adalah interaksi obat yang muncul pada polifarmasi. Memahami interaksi antara obat sangat krusial untuk menjamin keamanan dan efektivitas pengobatan, menghindari efek samping yang tidak diinginkan, serta memaksimalkan hasil terapi.

Bab ini menguraikan interaksi obat, definisi polifarmasi, faktor risiko, serta langkah-langkah untuk mencegah dan mengelola interaksi obat pada pasien yang menjalani polifarmasi.

B. Interaksi Obat Pada Polifarmasi:

1. Interaksi Obat

Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat akibat adanya obat lain, makanan, atau kondisi medis tertentu.

Jenis interaksi Obat: Jenis Interaksi Obat:

- a. Interaksi Farmasetik: Terjadi ketika dua obat tidak kompatibel secara fisika-kimia, misalnya, saat dicampur dalam satu wadah.
- b. Interaksi Farmakokinetik: Perubahan dalam absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat.
- c. Interaksi Farmakodinamik: Perubahan efek obat pada tingkat reseptor atau target aksi obat.

2. Polifarmasi

Polifarmasi, yang diartikan sebagai penggunaan lebih dari 5 jenis obat secara rutin, sering dialami oleh pasien dengan komorbiditas dan pasien yang lebih tua. Orang yang sering menghadapi berbagai kondisi kronis, penggunaan lima (5) atau lebih jenis obat menjadi hal biasa, yang dapat menimbulkan risiko berbahaya seperti jatuh, kelemahan, kecacatan, atau bahkan kematian.

Istilah polifarmasi telah digunakan selama lebih dari satu setengah abad untuk merujuk pada persoalan yang berkaitan dengan penggunaan banyak obat dan konsumsi obat secara berlebihan. Sejak waktu itu, terminologi ini telah berubah dengan berbagai arti dan konteks, termasuk tetapi tidak terbatas pada "pemakaian obat yang tidak tepat" dan "pemakaian obat tanpa petunjuk. Sejak saat itu, istilah ini telah mengalami perkembangan dengan berbagai arti dan konteks, termasuk tetapi tidak terbatas pada "pemakaian obat yang berlebihan" dan "pemakaian obat tanpa alasan medis." Berdasarkan analisis data terbaru, penggunaan 5 obat atau lebih adalah definisi polifarmasi yang dapat diterima. Lima obat ini berhubungan dengan risiko efek buruk seperti jatuh, kelemahan, cacat, dan kematian pada orang dewasa lanjut usia (Masnoon et al., 2017). Organisasi Kesehatan Dunia merekomendasikan bahwa meskipun definisi itu bersifat angka, fokusnya harus pada praktik yang berbasis bukti dan sasaran untuk mengurangi polifarmasi yang tidak tepat. Amerika Serikat menduduki peringkat salah satu tertinggi dalam penggunaan obat per kapita di seluruh

dunia. Pengelolaan polifarmasi adalah tantangan bagi setiap penyedia layanan kesehatan. Dengan demikian, artikel ini akan membahas strategi dalam mengurangi polifarmasi serta keterampilan untuk memperbaiki pengelolaan penggunaan obat (Antimisialis D & Cutler T, 2017).

3. Faktor Resiko

Faktor resiko yang terjadi pada penggunaan obat polifarmasi dapat diuraikan sebagai berikut:

a. Multi-Morbiditas

Penuaan menempatkan individu pada risiko multimorbiditas (adanya dua atau lebih kondisi kesehatan kronis) akibat perubahan fisiologis dan patologis yang terkait dan meningkatkan kemungkinan diresepkannya beberapa obat.

b. Efek Samping Obat

Reaksi merugikan obat (ADE) merupakan kerugian yang disebabkan oleh pemakaian obat. Reaksi merugikan yang dihasilkan oleh obat (ADR) merupakan ADE yang menunjukkan risiko yang ditimbulkan oleh obat pada dosis normal. ADE diperkirakan berkisar antara 5% hingga 28% dari pasien lansia yang dirawat di rumah sakit. ADE yang dapat dihindari adalah salah satu akibat serius dari pemakaian obat yang tidak benar pada individu dewasa yang lebih tua. Kelas obat yang biasanya terkait dengan ADE yang bisa dicegah meliputi obat kardiovaskular, antikoagulan, hipoglikemik, diuretik, dan NSAID. Efek samping obat cenderung lebih tinggi pada orang dewasa yang lebih tua akibat perubahan metabolisme dan penurunan klirens obat seiring bertambahnya usia. Risiko ini meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah obat yang digunakan (*Jörg W. Haslbeck, Doris Schaeffer, 2009*).

c. Interaksi Obat

Beberapa obat meningkatkan kemungkinan interaksi antara obat dan resep yang mungkin tidak sesuai. Interaksi obat merujuk pada reaksi farmakologis atau

klinis akibat pemberian kombinasi obat yang berbeda dari reaksi yang diharapkan dari efek yang telah diketahui dari masing-masing dua agen ini ketika diberikan secara terpisah. Obat kardiovaskular paling sering terlibat dalam interaksi antar obat. Efek samping yang paling sering terjadi akibat interaksi obat adalah neuropsikologis (delirium), gagal ginjal akut, dan tekanan darah rendah.

d. Ketidakpatuhan terhadap Obat

Polifarmasi dapat menimbulkan isu kepatuhan pengobatan pada lansia, terutama bila berkaitan dengan penurunan penglihatan atau kognitif, yang berhubungan dengan proses penuaan, dan mengarah pada hasil negatif seperti kegagalan pengobatan atau dirawat di rumah sakit (PMC, 2025.).

e. Resep Cascades

Polifarmasi meningkatkan risiko meresepkan kaskade saat obat tambahan diresepkan untuk menangani efek samping (ADE) dari obat lain dengan salah mengartikan ADE sebagai penyakit baru; contoh praktik klinis dibahas dalam literatur. Polifarmasi sering kali diabaikan karena gejala yang ditimbulkannya akibat interaksi obat atau efek samping, seperti kelelahan, mengantuk, penurunan kewaspadaan, sembelit, diare, inkontinensia, hilangnya nafsu makan, kebingungan, jatuh, depresi, atau kurangnya minat dalam aktivitas sehari-hari, dapat disalahartikan sebagai tanda penuaan normal atau terkadang mengakibatkan resep lebih banyak obat untuk mengatasi gejala baru (Fiona von Buedingen et al., 2018).

4. Cara Mencegah Serta Mengelola Interaksi Obat Pada Pasien Polifarmasi

- a. Pendidikan Pasien: Pentingnya menyampaikan informasi yang tepat kepada pasien mengenai obat-

obatan yang mereka gunakan, termasuk kemungkinan adanya interaksi antar obat.

- b. Penggunaan Daftar Obat: Sarankan pasien untuk menyusun daftar obat yang komprehensif dan selalu dibawa saat menemui dokter.
- c. Koordinasi Antar Tenaga Kesehatan: Signifikansi komunikasi dan kolaborasi antara dokter, apoteker, serta profesional kesehatan lainnya dalam meresepkan dan mengawasi pengobatan.
- d. Penilaian Risiko: Laksanakan evaluasi risiko secara berkala untuk mendeteksi kemungkinan interaksi obat pada pasien yang menggunakan banyak obat.
- e. Deprescribing: Pertimbangkan untuk mengurangi atau menghentikan obat-obatan yang tidak lagi diperlukan atau berisiko tinggi mengalami interaksi obat

DAFTAR PUSTAKA

- Antimisiaris D, & Cutler T. (2017). Mengelola Polifarmasi dalam Kunjungan Kantor 15 Menit. *Prim Care.*, 413–428.
- Fiona von Buedingen, Marc S Hammer, Andreas D Meid, Walter E Müller, Ferdinand M Gerlach, & Christiane Muth. (2018, July 28). *Perubahan resep obat pada pasien lanjut usia dengan multimorbiditas dan polifarmasi dalam praktik umum – PMC.* https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.google/articles/PMC6064613/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, 17, 230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- Perubahan kumulatif dalam penggunaan obat kronis: Ukuran kompleksitas resep – PMC.* (2025). Retrieved June 29, 2025, from https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.google/articles/PMC4081557/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
- Routines in medication management: The perspective of people with chronic conditions – Jörg W. Haslbeck, Doris Schaeffer, 2009.* (n.d.). Retrieved June 29, 2025, from https://journals-sagepub-com.translate.google/doi/10.1177/1742395309339873?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc

BIODATA PENULIS

Dr. apt. Dona Muin, S. Far., M. Si. lahir di Pulau Kijang, pada 1 Mei 1983 . Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Gadjah Mada. Wanita yang kerap disapa Dona ini adalah anak dari pasangan Abdul Muin (ayah) dan Hawiah (ibu).

BAB 18

Pemanfaatan Software dan Database Online untuk Kajian Interaksi Obat

apt. Rizky Yulion Putra, M.Farm

A. Pendahuluan

Chapter ini membahas secara mendalam pemanfaatan software dan database online dalam analisis interaksi obat, dengan menitikberatkan pada bagaimana teknologi digital dapat meningkatkan keselamatan terapi melalui deteksi dini terhadap potensi interaksi obat yang berisiko. Di era digital ini, sistem pendukung keputusan klinis (Clinical Decision Support Systems/CDSS) yang terintegrasi dengan Electronic Health Records (EHR) dengan berbagai software, website dan sumber database khusus seperti DrugBank memainkan peran penting dalam menyediakan informasi yang akurat dan mutakhir. Chapter ini akan menguraikan berbagai jenis software, fitur unggulan, serta mekanisme interaksi data yang mendasari aplikasi teknologi tersebut sehingga praktisi dan peneliti dapat memahami baik aspek teoretis maupun teknis untuk mengoptimalkan pengambilan keputusan klinis.

Dalam era digital saat ini, pemanfaatan software dan database online untuk kajian interaksi obat telah menjadi komponen krusial dan penting dalam praktik farmasi klinis dan pengembangan obat (Bazrafshani et al., 2022; Busari, Oreagba, Oshikoya, Kayode, & Olayemi, 2019). Pada dasarnya kajian interaksi obat adalah kegiatan untuk melakukan kajian terhadap potensi bioaktivitas suatu senyawa/obat (Jutley, Pucci, Ferner, & Coleman, 2024). interaksi yang menguntungkan disebut dengan efek utama dan interaksi yang merugikan/tidak diharapkan akan menjadi efek samping (Liu et al., 2012).

Platform digital menyediakan solusi inovatif untuk mendeteksi, memprediksi, dan mengelola interaksi obat secara lebih efektif dibandingkan metode konvensional (Lu, Ramachandra, Pham, Tu, & Cheng, 2019; Zhang et al., 2020). Database interaksi obat online telah menjadi komponen fundamental dalam penelitian farmakologi dan praktik klinis modern. Empat database utama yang akan dianalisis - DrugBank dan lain-lain, masing-masing memiliki karakteristik unik dalam struktur data, mekanisme pencarian, dan cakupan informasi interaksi obat (Knox et al., 2024; Wishart et al., 2018; Zhang et al., 2020).

B. Kategorisasi Software dan database untuk Kajian Interaksi Obat: Sistem CDSS dan Aplikasi Mobile/Web

1. Clinical Decision Support System (CDSS) Terintegrasi

CDSS merupakan sistem berbasis komputer yang memberikan dukungan kepada tenaga kesehatan dalam pengambilan keputusan klinis (Jing, Himawan, & Law, 2019; Teixeira, Mori, Usera, Bacigalupo, & Luna, 2019). Sistem ini terintegrasi langsung dengan Electronic Health Records (EHR) dan memberikan peringatan real-time untuk mencegah kesalahan medis (Matos, Bankes, Bain, Ballinghoff, & Turgeon, 2020). CDSS dapat mengurangi kesalahan pengobatan dan meningkatkan keselamatan pasien dengan menyediakan peringatan interaksi obat, pengingat layanan preventif, dan panduan manajemen kondisi kronis (Jing et al., 2019).

Karakteristik CDSS: terintegrasi dengan sistem ehr rumah sakit, memberikan alert real-time selama proses prescribing, dapat dikustomisasi sesuai protokol klinis institusi dan memiliki sistem penilaian tingkat keparahan interaksi

2. Platform Web-Based dan Database Online

Platform berbasis web menyediakan akses mudah untuk checking interaksi obat tanpa memerlukan instalasi software khusus (Shariff, Belagodu Sridhar, Abdullah Basha, Bin Taleth Alshemeil, & Ahmed Aljallaf Alzaabi, 2021). Database online seperti yang tersedia melalui website

farmasi dan medis memungkinkan tenaga kesehatan mengakses informasi interaksi dari berbagai lokasi (Ameilia & Sumiwi, 2023; Astuti & Endang, 2018). Platform berbasis website hanya membutuhkan akses internet dan bisa diakses dari berbagai perangkat.

Keunggulan platform web: akses universal dari berbagai perangkat, update database secara real-time, interface yang user-friendly dan tidak memerlukan instalasi software khusus

3. Aplikasi Mobile (mHealth Apps)

Aplikasi mobile untuk checking interaksi obat telah menjadi tools penting bagi tenaga kesehatan, terutama di setting dengan sumber daya terbatas (Hasan, Rabbani, & Bachar, 2020a; Shen et al., 2021). Studi menunjukkan bahwa pharmacist di ICU menggunakan aplikasi mobile gratis dengan tingkat kepuasan 4 dari skala 5 (Hasan et al., 2020a; Hasan, Rabbani, & Bachar, 2020b)

Fitur aplikasi mobile: drug interaction checker yang mudah digunakan, dapat digunakan offline untuk beberapa fungsi, interface yang dioptimalkan untuk smartphone dan sistem notifikasi dan reminder.

4. Drugs.com Drug Interaction Checker

Drugs.com merupakan salah satu platform paling populer untuk checking interaksi obat dengan tingkat identifikasi DDI mencapai 84,9% pada pasien kanker (Shariff et al., 2021). Platform ini menyediakan database komprehensif dengan rating severity yang mudah dipahami (Ameilia & Sumiwi, 2023). Website ini sering kali menjadi sumber rujukan untuk kajian interaksi obat.

Fitur utama drugs.com: database interaksi yang extensive, klasifikasi severity (major, moderate, minor) , informasi mekanisme dan manifestasi klinis dan interface yang intuitif untuk healthcare providers.

5. Medscape Drug Interaction Checker

Medscape telah menjadi aplikasi mobile populer yang digunakan oleh critical care pharmacists dengan tingkat

penerimaan suggestion mencapai 95,85% (Hasan et al., 2020a, 2020b). Platform ini menyediakan informasi komprehensif tentang interaksi obat dengan akurasi tinggi (Hendera & Rahayu, 2018; Rahayu, 2018; Shariff et al., 2021).

Keunggulan medscape: aplikasi mobile gratis dengan rating tinggi, database yang terus diupdate, fitur educational content terintegrasi dan dapat digunakan untuk emergency settings.

6. Micromedex WebMDDI

Micromedex merupakan database proprietary yang digunakan secara luas di rumah sakit untuk analisis interaksi obat pada pasien dengan kondisi khusus seperti penyakit ginjal. Sistem ini menunjukkan prevalensi DDI yang tinggi mencapai 93,7% dari total resep yang dianalisis (Shariff et al., 2021).

Karakteristik micromedex: database evidence-based yang komprehensif, integrasi dengan sistem ehr rumah sakit, sistem scoring severity yang detail dan dukungan untuk clinical decision making.

7. Lexicomp Drug Interactions

Lexicomp berhasil mengidentifikasi potensi DDI pada 74,3% pasien dengan tingkat kesesuaian moderat ($\kappa = 0,592$) dibandingkan dengan database lain. Platform ini menyediakan informasi interaksi yang reliable dengan fokus pada clinical relevance (Shariff et al., 2021).

Fitur lexicomp: algoritma detection yang sophisticated, clinical pearls dan management recommendations, integrasi dengan electronic prescribing systems dan regular updates berdasarkan literature review.

8. Emerging Systems dan Teknologi Terbaru

AI-Powered Drug Interaction Systems. Sistem berbasis Artificial Intelligence dan Machine Learning mulai dikembangkan untuk meningkatkan akurasi prediksi interaksi obat (Liang et al., 2024). Model seperti CatBoost Classifier dengan BioWordVec embedding menunjukkan F1 score 73,32% dan ROC AUC 84% dalam memprediksi

severity DDI (Mostafa et al., 2025). Inovasi AI dalam DDI: predictive modeling dengan akurasi tinggi, natural language processing untuk ekstraksi data, machine learning untuk pattern recognition dan integration dengan real-world evidence.

Smart Pharmacy Systems dengan LLM. Sistem farmasi pintar yang menggunakan Large Language Models telah dikembangkan untuk meningkatkan drug safety dan operational efficiency. Sistem ini mengintegrasikan data real-time dari prescription, medication databases, dan EHR untuk deteksi otomatis interaksi obat. Komponen Smart Pharmacy: real-time medication tracking, interaction checker api, llm-powered chatbot untuk konsultasi dan automated inventory management.

Kemampuan deteksi real-time merupakan fitur krusial yang memungkinkan identifikasi interaksi obat saat proses prescribing berlangsung. Sistem ini dapat memberikan alert dalam hitungan detik setelah obat dimasukkan ke dalam sistem. Komponen real-time detection: algoritma screening yang cepat, database yang terintegrasi, interface yang responsive dan alert prioritization berdasarkan severity.

Integrasi dengan EHR (Electronic Health Records) memungkinkan CDSS mengakses data pasien secara komprehensif untuk memberikan alert yang lebih akurat dan relevan (Matos et al., 2020; Teixeira et al., 2019). Sistem terintegrasi dapat mempertimbangkan riwayat medis, kondisi komorbid, dan karakteristik individual pasien (Matos et al., 2020). Manfaat Integrasi EHR: akses data pasien yang komprehensif, contextual alerts berdasarkan kondisi pasien, seamless workflow integration dan documentation dan tracking otomatis.

9. DrugBank: Database Komprehensif Informasi Obat

DrugBank telah berkembang menjadi standar emas dalam basis pengetahuan obat dengan pertumbuhan yang signifikan dalam versi terbaru. Database ini mengandung

4,563 obat yang disetujui FDA (peningkatan 72% dari versi sebelumnya), 6,231 obat investigasional (peningkatan 38%), dan 1,413,413 interaksi obat-obat (peningkatan 300%). Keunggulan utama DrugBank terletak pada komprehensivitas datanya, mencakup informasi molekuler lengkap tentang obat, mekanisme kerja, interaksi, dan target. Database ini menyediakan pathway yang kaya anotasi yang menggambarkan mekanisme obat dan metabolisme obat. DrugBank juga telah menambahkan data spektra MS/MS eksperimental dan prediksi, spektra 1D/2D-NMR, CCS (collision cross section), RT (retention time) dan RI (retention index) untuk 9,464 dari 11,710 molekul obat kecil (Knox et al., 2024).

DrugBank menggunakan struktur database relasional yang dapat diakses melalui format XML yang tersedia untuk download (Knox et al., 2024; Wishart et al., 2018). Database ini menyediakan RESTful API yang memungkinkan akses programatik terhadap data (Kaytser & Zhang, 2021). Struktur data terorganisir secara hierarkis dengan entitas utama meliputi drugs, targets, enzymes, carriers, dan transporters yang saling terhubung melalui relasi yang terdefinisi dengan baik (Wishart et al., 2018).

Meskipun komprehensif, DrugBank menunjukkan inkonsistensi dengan database lain dalam 70% interaksi yang dievaluasi. Studi perbandingan menunjukkan bahwa hasil DrugBank paling mirip dengan Lexicomp, namun tetap memiliki variasi 0-66.7% ketika membandingkan produk berbeda dengan bahan aktif yang sama. Database proprietary umumnya memberikan rating severity DDI yang lebih tinggi dibandingkan klinisi bedside (Aksoyalp & Erdoğan, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Aksoyalp, Z. Ş., & Erdoğan, B. R. (2024). Comparative Evaluation of Artificial Intelligence and Drug Interaction Tools: a Perspective With the Example of Clopidogrel. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 48(3), 22–22.
- Ameilia, A., & Sumiwi, S. A. (2023). Kajian Interaksi Obat Pada Peresepan Pasien Diabetes Melitus Di Salah Satu Rumah Sakit Di Kota Bandung. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(2). <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i2.35>
- Astuti, S. D., & Endang, E. (2018). Kajian Penggunaan Antihipertensi dan Potensi Interaksi Obat Pada Pengobatan Pasien Hipertensi Dengan Komplikasi. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(2). <https://doi.org/10.31001/jfi.v15i2.483>
- Bazrafshani, M. S., Pardakhty, A., Kalantari Khandani, B., Nasiri, N., Moghaderi, M., Bazrafshani, A., ... Sharifi, H. (2022). The Prevalence of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions among Iranian Cancer Patients: Which Patients were at Risk? *Cancer Investigation*, 40(5). <https://doi.org/10.1080/07357907.2022.2037139>
- Busari, A., Oreagba, I., Oshikoya, K., Kayode, M., & Olayemi, S. (2019). High Risk of Drug-drug interactions among Hospitalized Patients with kidney Diseases at a Nigerian Teaching Hospital: A Call for Action. *Nigerian Medical Journal*, 60(6). https://doi.org/10.4103/nmj.nmj_2_19
- Hasan, M. J., Rabbani, R., & Bachar, S. C. (2020a). Critical Care Pharmacist Using Free Drug-Interaction Checker Mobile Apps Can Ensure Medication Safety in Critically Ill Patients. *Jundishapur Journal of Health Sciences*, 12(2). <https://doi.org/10.5812/jjhs.102131>
- Hasan, M. J., Rabbani, R., & Bachar, S. C. (2020b). When Free “Drug-Interaction Checker Mobile Apps” Ensure Interaction Free Medications for ICU Patients in Resource Limited Setups. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3362464>

- Hendera, & Rahayu, S. (2018). Interaksi Antar Obat Pada Peresepan Pasien Rawat Inap Pediatrik Rumah Sakit X Dengan Menggunakan Aplikasi Medscape. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 1(2), 75–80.
- Jing, X., Himawan, L., & Law, T. (2019). Availability and usage of clinical decision support systems (CDSSs) in office-based primary care settings in the USA. *BMJ Health and Care Informatics*, 26(1). <https://doi.org/10.1136/bmjhci-2019-100015>
- Jutley, G. S., Pucci, M., Ferner, R. E., & Coleman, J. J. (2024). Adverse drug reactions and interactions. *Medicine (United Kingdom)*, Vol. 52. <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2023.10.006>
- Kaytser, V., & Zhang, P. (2021). Non-interacting, Non-opioid, and Non-barbiturate Containing Acute Medication Combinations in Headache: A Pilot Combinatorics Approach Based on DrugBank Database. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.632830>
- Knox, C., Wilson, M., Klinger, C. M., Franklin, M., Oler, E., Wilson, A., ... Wishart, D. S. (2024). DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Research*, 52(D1). <https://doi.org/10.1093/nar/gkad976>
- Liang, Z., Lin, C., Tan, G., Li, J., He, Y., & Cai, S. (2024). A low-cost machine learning framework for predicting drug-drug interactions based on fusion of multiple features and a parameter self-tuning strategy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 26(7). <https://doi.org/10.1039/d4cp00039k>
- Liu, C.-X., Yi, X.-L., Si, D.-Y., Xiao, X.-F., He, X., & Li, Y.-Z. (2012). Herb-drug Interactions Involving Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Current Drug Metabolism*, 12(9). <https://doi.org/10.2174/138920011797470083>
- Lu, Y., Ramachandra, A. C. V., Pham, M., Tu, Y. C., & Cheng, F. (2019). Cuddi: A CUDA-based application for extracting drug-drug interaction related substance terms from PubMed literature. *Molecules*, 24(6). <https://doi.org/10.3390/molecules24061081>
- Matos, A., Bankes, D. L., Bain, K. T., Ballinghoff, T., & Turgeon, J.

- (2020). Opioids, Polypharmacy, and Drug Interactions: A Technological Paradigm Shift Is Needed to Ameliorate the Ongoing Opioid Epidemic. *Pharmacy*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/pharmacy8030154>
- Mostafa, A. M., Alaerjan, A. S., Allahem, H., Aldughayfiq, B., Alruily, M., Tantawy, A. A., & Ezz, M. (2025). Innovative Tailored Semantic Embedding and Machine Learning for Precise Prediction of Drug-Drug Interaction Seriousness. *IEEE Access*, 13(March), 49249–49270.
- Rahayu, S. (2018). *Interaksi Antar Obat Pada Peresepan Pasien Rawat Inap Pediatrik Rumah Sakit X Dengan Menggunakan Aplikasi Medscape (Drug Interaction Between The Prescribing Pediatric Inpatients At Hospital X Using Medscape Applications)* (Vol. 1).
- Shariff, A., Belagodu Sridhar, S., Abdullah Basha, N. F., Bin Taleth Alshemeil, S. S. H., & Ahmed Aljallaf Alzaabi, N. A. (2021). Assessing Consistency of Drug-Drug Interaction-Related Information Across Various Drug Information Resources. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.13766>
- Shen, C., Jiang, B., Yang, Q., Wang, C., Lu, K. Z., Gu, M., & Yuan, J. (2021). Mobile apps for drug-Drug interaction checks in Chinese app stores: Systematic review and content analysis. *JMIR MHealth and UHealth*, 9(6).
- Teixeira, V., Mori, A., Usera, A., Bacigalupo, J. C., & Luna, D. (2019). Performance evaluation of clinical decision support systems (CDSS): Developing a business intelligence (BI) dashboard. *Studies in Health Technology and Informatics*, 264.
- Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., ... Wilson, M. (2018). DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*, 46(D1). <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>
- Zhang, S., Wu, H.-Y., Vanam, R., chien-WeiChiang, Wang, L., & Li, L. (2020). Abstract 4400: Translational drug interaction database (TDID): A knowledgebase for drug interactions. *Cancer Research*, 80(16_Supplement).

BIODATA PENULIS

Apt. Rizky Yulion Putra., S.Farm., M.Farm lahir di Payakumbuh, pada 4 Juli 1987. Menyelesaikan pendidikan S1 di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFam Padang), Program Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas dan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Harapan Ibu Jambi. Mengampu mata kuliah dibidang biologi farmasi. Selain itu, penulis saat ini sedang mengerjakan penelitian dengan topik NaDES (Natural Deep Eutectic Solvent) dan kajian bioaktivitas secara in-silico. Penulis aktif dalam berbagai kegiatan Tridharma Perguruan Tinggi yaitu sebagai penulis buku, publikasi, seminar. Penulis dapat dihubungi melalui e-mail: rizkyyulionputra10@gmail.com

BAB 19

Strategi Pencegahan dan Manajemen Interaksi Obat

Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc

A. Pendahuluan

Interaksi obat merupakan fenomena perubahan efek obat yang terjadi ketika dua atau lebih obat yang dikonsumsi bersamaan, atau ketika obat berinteraksi dengan makanan, minuman, atau kondisi penyakit tertentu. Risiko interaksi obat meningkat seiring dengan jumlah obat yang dikonsumsi, terutama pada pasien yang mendapat terapi polifarmasi, lansia, atau mereka yang memiliki gangguan fungsi hati dan ginjal. Contohnya, penggunaan dua obat yang sama-sama menimbulkan kantuk dapat memperkuat efek sedasi, atau konsumsi obat antikoagulan bersamaan dengan makanan tertentu seperti sayuran hijau dapat menurunkan efektivitas obat tersebut (Ridhayani, 2024).

Dampak interaksi obat yang tidak dikelola dengan baik meliputi penurunan efektivitas terapi, peningkatan efek samping, toksisitas, overdosis, hingga komplikasi serius yang dapat mengancam keselamatan pasien (Agustin & Fitriyaningsih, 2021). Oleh karena itu, pengelolaan interaksi obat menjadi aspek krusial dalam praktik klinis untuk memastikan keamanan dan efektivitas terapi.

Strategi pencegahan dan manajemen interaksi obat melibatkan edukasi pasien, komunikasi efektif antara pasien dan tenaga kesehatan, rekonsiliasi obat, pemantauan terapi, serta penggunaan teknologi dan regulasi yang mendukung. Dengan langkah-langkah ini, risiko interaksi obat dapat diminimalkan sehingga hasil pengobatan optimal dan pasien terlindungi dari efek merugikan (Nivetha et al., 2023).

B. Jenis Interaksi Obat

Jenis-jenis interaksi obat yang umum terjadi adalah:

1. Interaksi obat-obat: dua atau lebih obat yang dikonsumsi bersamaan akan memengaruhi farmakokinetik atau farmakodinamik satu sama lain.
2. Interaksi obat-makanan: makanan atau minuman tertentu, dapat memengaruhi penyerapan atau metabolisme obat sehingga efektifitasnya berubah. Misalnya konsumsi suplemen besi bersamaan dengan minum teh dapat menyebabkan penyerapan suplemen besi tersebut karena terbentuknya kompleks antara zat besi dan tanin
3. Interaksi obat-suplemen: suplemen herbal atau vitamin mengganggu kemanjuran obat
4. Interaksi obat dan kondisi penyakit, penggunaan obat pada pasien dengan kondisi tertentu dapat memperburuk penyakit tersebut. Sebagai contoh obat antiinflamasi nonsteroid dapat memperparah gangguan lambung

C. Solusi untuk mengatasi masalah Interaksi obat

Sebagian besar pasien dengan multipatologi dan gejala yang kompleks, obat kombinasi lebih efektif daripada monoterapi. Namun, penggunaan obat kombinasi tersebut harus memperhatikan risiko interaksi obat-obat yang mengancam keselamatan pasien. Interaksi fisikokimia langsung menyebabkan interaksi obat tertentu, sebagian besar interaksi obat terjadi karena satu obat memodulasi enzim, seperti sitokrom P450, yang bertanggung jawab atas metabolisme obat lain. Oleh karena itu, obat-obatan dalam golongan yang sama lebih mungkin berinteraksi satu sama lain melalui mediasi enzim tertentu (Jeong et al., 2025).

Tiga tahap utama pada mekanisme interaksi obat adalah tahap farmasetika, farmakokinetika, dan farmakodinamika (Hanutami, Berlian; Lestari Dandan, 2019). Penjelasan dan prosedur untuk menangani masalah pada masing-masing tahap tersebut dapat digambarkan melalui langkah berikut:

1. Interaksi Farmasetika

Interaksi farmasetika terjadi sebelum obat dikonsumsi, biasanya saat pencampuran atau peracikan obat, misalnya dalam resep racikan atau saat dua obat dicampur dalam satu wadah. Interaksi ini dapat menyebabkan perubahan fisik atau kimia pada obat, seperti perubahan warna, pengendapan, atau degradasi zat aktif, sehingga efektivitas obat berkurang atau bahkan hilang (Rochjana et al., 2019)(Febrianti et al., 2019)

Cara mengatasi:

- a. Hindari mencampur obat yang diketahui tidak stabil jika dicampurkan dalam satu sediaan.
- b. Beri jarak waktu pemberian antara obat yang berpotensi berinteraksi secara farmasetika
- c. Konsultasikan dengan apoteker mengenai stabilitas dan kompatibilitas obat sebelum meracik atau mencampur obat (Agustin & Fitriarningsih, 2021).
- d. Gunakan panduan atau literatur resmi terkait kompatibilitas obat pada resep racikan.

2. Interaksi Farmakokinetika

Interaksi farmakokinetika terjadi ketika satu obat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Contohnya, satu obat dapat menghambat metabolisme obat lain sehingga meningkatkan kadar obat tersebut dalam darah, atau sebaliknya mempercepat eliminasi sehingga efek obat menurun.

Cara mengatasi:

- a. Beri jeda waktu pemberian obat yang berpotensi berinteraksi pada tahap absorpsi, misalnya dengan memberi jarak 2 jam antara obat satu dengan yang lain untuk menghindari interaksi di saluran cerna
- b. Monitor kadar obat dalam darah jika menggunakan obat dengan indeks terapi sempit atau risiko interaksi tinggi (misal, digoksin, warfarin).

- c. Hindari kombinasi obat yang diketahui memiliki interaksi farmakokinetik berbahaya, atau ganti salah satu obat jika memungkinkan
- d. Konsultasikan dengan dokter atau apoteker, terutama bila ada perubahan regimen obat atau penambahan obat baru.

3. **Interaksi Farmakodinamik**

Interaksi farmakodinamik terjadi ketika dua obat mempengaruhi efek farmakologis satu sama lain, baik dengan memperkuat (sinergis) atau melemahkan (antagonis) efeknya. Contohnya, dua obat yang menurunkan tekanan darah bisa menyebabkan hipotensi berat jika digunakan bersamaan.

Cara mengatasi:

- a. Hindari penggunaan kombinasi obat yang memiliki efek farmakologis sama atau berlawanan jika tidak diperlukan secara klinis (Bintarizki, 2016).
- b. Lakukan pemantauan ketat terhadap efek samping dan respons terapi, terutama pada interaksi yang tidak bisa dihindari (misal, pada terapi kombinasi wajib).
- c. Edukasi pasien mengenai potensi efek samping dan gejala yang perlu diwaspadai.
- d. Jika memungkinkan, pilih obat dengan mekanisme kerja berbeda untuk mengurangi risiko interaksi farmakodinamik yang merugikan (Reyaan et al., 2021)

Dengan memahami dan menerapkan langkah-langkah di atas, risiko interaksi obat pada tahap farmasetika, farmakokinetika, dan farmakodinamika dapat diminimalkan, sehingga terapi menjadi lebih aman dan efektif.

D. Cara Mencegah Interaksi Obat

Masalah interaksi obat bersifat kompleks dan multifactorial, sehingga diperlukan pemahaman yang mendalam tentang mekanisme serta faktor-faktor yang mempengaruhinya agar dapat diimplementasikan pada sistem perawatan kesehatan modern dikombinasikan dengan kemajuan teknologi untuk mengoptimalkan manajemennya (Rakshith et al., 2024).

Beberapa upaya yang bisa dilakukan oleh pasien untuk menghindari risiko terjadinya interaksi obat adalah sebagai berikut:

1. Membaca petunjuk penggunaan obat pada label resep atau kemasan obat.
2. Berkonsultasi dengan dokter atau apoteker terlebih dahulu sebelum mengonsumsi obat-obatan.
3. Mengonsumsi obat dengan segelas air putih, kecuali jika dokter memberikan saran penggunaan obat yang berbeda.
4. Menghindari minum obat bersamaan dengan konsumsi makanan atau minuman tertentu.
5. Menuliskan daftar obat-obatan yang dikonsumsi. Lalu, diskusikan daftar obat-obatan tersebut secara berkala dengan dokter atau apoteker.
6. Memahami risiko efek samping obat-obatan yang dikonsumsi sesuai yang telah disampaikan oleh dokter atau apoteker, atau yang tertera pada kemasan obat.

E. Strategi Pencegahan dan Manajemen Interaksi Obat

Strategi pencegahan dan manajemen interaksi obat diilustrasikan pada gambar 1. Strategi diawali dari asesmen potensi interaksi dan pencegahan, rasionalitas pengobatan dan Solusi berdasarkan masalah tersebut. Di sisi lain penanganan ketika obat tetap harus diberikan dalam kombinasi maka perlu dilakukan pemantauan terapi, edukasi, komunikasi interdisiplin dan pemanfaatan perangkat lunak atau instrument untuk identifikasi interaksi obat.



Gambar 1. Strategi pencegahan dan manajemen interaksi obat

Strategi dan manajemen interaksi obat dapat dilakukan dari beberapa perspektif yaitu dari pasien, tenaga kesehatan, stakeholder dan masyarakat.

1. Perspektif pasien

Pasien berperan penting dalam mencegah interaksi obat, terutama melalui keterlibatan aktif dalam menerima dan memahami informasi obat. Perlu ada strategi edukasi dan komunikasi yang lebih efektif kepada pasien agar mereka dapat berpartisipasi aktif dalam pengelolaan terapi obat dan mencegah interaksi yang merugikan (Azizah et al., 2024). Pasien dengan komplikasi penyakit kronis, membutuhkan informasi obat yang komprehensif dan detil mengenai efek obat, potensi interaksi obat dan risiko dari Riwayat pengobatan yang diperoleh untuk memastikan tidak terjadi duplikasi serta menghindari kesalahan pengobatan dan juga efek obat yang merugikan (Azizah et al., 2024).

2. Perspektif Tenaga Kesehatan

Tenaga kesehatan, termasuk dokter, apoteker, dan perawat, merupakan garda terdepan dalam identifikasi dan manajemen interaksi obat. Pengetahuan dan keterampilan tenaga kesehatan dalam mendeteksi serta menangani interaksi obat sangat krusial. Penelitian menegaskan pentingnya pelatihan berkelanjutan bagi seluruh tenaga kesehatan agar dapat mengenali interaksi obat yang potensial dan menerapkan strategi pencegahan yang tepat, seperti rekonsiliasi obat, pemantauan terapi, serta penggunaan teknologi informasi seperti *drug interaction checker*. Monitoring dan evaluasi secara berkala terhadap SOP serta beban kerja apoteker juga menjadi strategi penting untuk memastikan proses rekonsiliasi dan pencegahan interaksi obat berjalan optimal (Hardan et al., 2023). Dalam proses rekonsiliasi obat, instruksi pengobatan dibandingkan dengan obat yang diberikan kepada pasien. Tujuannya adalah untuk mencegah kesalahan pengobatan

(*medication error*) seperti obat yang terlewat, duplikasi, kesalahan dosis, atau interaksi obat (Mistika, 2023).

3. **Perspektif Stakeholder**

Stakeholder, termasuk manajemen rumah sakit, regulator, dan pembuat kebijakan, memiliki peran dalam menciptakan sistem yang mendukung pengelolaan interaksi obat. Strategi manajemen stakeholder meliputi identifikasi, pemetaan, dan pengelolaan harapan *stakeholder* secara berkelanjutan, serta pengembangan kebijakan yang mendukung edukasi, pelaporan, dan mitigasi risiko interaksi obat (Azizah et al., 2024). Selain itu, *stakeholder* perlu memastikan tersedianya sumber daya yang memadai, sistem pelaporan insiden, serta integrasi teknologi informasi kesehatan untuk mendukung pengambilan keputusan klinis berbasis data (Beninger, 2023)

4. **Perspektif Masyarakat**

Masyarakat secara luas juga berperan dalam pencegahan interaksi obat melalui peningkatan literasi kesehatan. Edukasi masyarakat mengenai pentingnya konsultasi sebelum menggunakan obat, baik resep maupun non-resep, dan pelaporan efek samping atau interaksi yang dialami, menjadi bagian dari strategi preventif berbasis komunitas. Keterlibatan masyarakat dalam program promosi kesehatan dan kampanye penggunaan obat rasional dapat memperkuat upaya pencegahan interaksi obat secara kolektif (Azizah et al., 2024).

Cararan penting : Strategi dan manajemen interaksi obat harus dilakukan secara multidimensi, melibatkan pasien, tenaga kesehatan, *stakeholder*, dan masyarakat. Setiap pihak memiliki peran strategis yang saling melengkapi untuk menciptakan sistem pelayanan kesehatan yang aman dan berkualitas, serta meminimalkan risiko interaksi obat yang merugikan

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, O. A., & Fitriyaningsih, F. (2021). Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Peresepan Pasien Rawat Jalan Di Apotek X Jambi. *Electronic Journal Scientific of Environmental Health And Disease*, 1(1), 1-10. <https://doi.org/10.22437/esehad.v1i1.10759>
- Azizah, R. N., Habibie, H., Arsyad, D. S., & Bahar, M. A. (2024). Minding the gap : Assessing patient information services at community health. *Narra J*, 1-14.
- Beninger, P. (2023). Drug-Drug Interactions: How to Manage the Risk-A Stakeholder Approach. *Clinical Therapeutics*, 45(2), 106-116. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.01.009>
- Bintarizki, L. (2016). *Pengaruh Rekonsiliasi Obat (Medication Reconciliation) Terhadap Potensi Interaksi Pada Pasien RawatInap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto*. 1(1), 4.
- Febrianti, Y., Ardiningtyas, B., & Asadina, E. (2019). Kajian Administratif, Farmasetis, dan Klinis Resep Obat Batuk Anak di Apotek Kota Yogyakarta. *Jurnal Pharmascience*, 5(2). <https://doi.org/10.20527/jps.v5i2.5798>
- Hanutami, Berlian; Lestari Dandan, K. (2019). Identifikasi Potensi Interaksi Antar Obat pada Resep Umum di Apotek Kimia Farma 50 Kota Bandung Bulan April 2019. *Farmaka*, 15(1), 37-46.
- Hardan, G. F., AlMaaitah, Y. I., Alnsour, G. T., Khraisat, R. A., & AbuRoman, W. M. (2023). Drug-Drug Interaction Knowledge among Healthcare Professionals. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 12(12), 315-321. <https://doi.org/10.36347/sajp.2023.v12i12.009>
- Jeong, Y. U., Choi, J., Park, N., Ryu, J. Y., & Kim, Y. R. (2025). Predicting Drug-Drug Interactions: A Deep Learning Approach with GCN-based Collaborative Filtering Predicting Drug-Drug Interactions: *Artificial Intelligence In Medicine*, 167(November 2023), 103185. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2025.103185>

- Mistika, Y. R. (2023). Strategi Pengembangan Berbasis Akreditasi Pelayanan Kefarmasian dan Penggunaan Obat (PKPO) RS . X. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 012.
- Nivetha, S., Ashwini, J., & Madhumitha, M. (2023). *Drug Interactions and Their Mechanisms : A Comprehensive Review*. 8(6), 2202–2205. <https://doi.org/10.35629/7781-080622022205>
- Rakshith, U. R., Nair, S. P., Ranganath, A. H., & Halagali, P. (2024). Drug Interactions: Mechanisms, Assessment and Management Strategies. *Journal of Young Pharmacists*, 16(3), 447–455. <https://doi.org/10.5530/jyp.2024.16.58>
- Reyaan, I. B. M., Kuning, C., & Adnyana, I. K. (2021). Studi Potensi Interaksi Obat pada Resep Polifarmasi di Dua Apotek Kota Bandung. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 11(3), 145. <https://doi.org/10.22146/jmpf.56931>
- Ridhayani, F. (2024). *Hubungan Tingkat Keparahan Interaksi Obat dengan Adverse Drug Reaction pada Pasien Intensive Care Unit di RS Akademik Universitas Gadjah Mada*. 1–2.
- Rochjana, A. U. H., Jufri, M., Andrajati, R., & Sartika, R. A. D. (2019). Masalah Farmasetika dan Interaksi Obat pada Resep Racikan Pasien Pediatri: Studi Retrospektif pada Salah Satu Rumah Sakit di Kabupaten Bogor. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 8(1). <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.42>

BIODATA PENULIS

Dr. apt. Daru Estiningsih, M. Sc. lahir di Yogyakarta, pada 14 Mei 1971. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada (UGM), Profesi di Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi UGM, S2 di Program Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM dan S3 di Program Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi UGM. Sampai saat ini penulis sebagai dosen Program Studi Farmasi Universitas Alma Ata Yogyakarta.



Lembaga Progres Ilmiah Kesehatan
Jl. Kancil, Pelangi Residence
Andonohu, Poasia,
Kendari-Sulawesi Tenggara

ISBN 978-634-04-1516-2 (PDF)



9

786340

415162