

## Analisis Potensi Interaksi Obat dan Manifestasi Klinik Resep Anak di Apotek Bandung

Melisa I. Barliana, Dika R. Sari, Muhammad Faturrahman

Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

### Abstrak

Potensi terjadinya interaksi obat atau drug-drug interaction (DDI) dalam suatu resep cukup tinggi di seluruh dunia termasuk Indonesia. Namun sampai saat ini data ilmiah mengenai interaksi obat di Indonesia masih sangat kurang. Oleh karena itu pada penelitian ini, kami telah melakukan survey di 2 apotek di Bandung terhadap resep anak yang diberikan oleh Dokter Spesialis Anak kemudian dilakukan analisa potensi interaksi obat yang terdapat dalam satu resep serta manifestasi kliniknya. Data yang diambil adalah resep pada bulan Oktober sampai Desember tahun 2011. Hasil analisis menunjukkan bahwa di Apotek A terdapat 33 resep (dari total 155 resep) yang memiliki potensi DDI atau sekitar 21,29% potensi DDI (2 resep memiliki potensi DDI kategori major, 23 resep kategori moderat, dan 8 resep kategori minor) sedangkan di Apotek B terdapat 6 resep (dari total 40 resep) atau 15% yang berpotensi DDI (4 resep kategori moderat dan 2 resep kategori minor). Hasil penelitian menunjukkan bahwa potensi DDI yang terjadi kurang dari 50% pada resep anak di kedua apotek. Namun hal ini harus mendapat perhatian karena DDI memang seharusnya tidak terjadi pada obat yang diberikan kepada pasien mengingat manifestasi klinik yang disebabkan karena DDI. Lebih dari itu, saat ini pelayanan farmasi klinik yang mengacu pada *patient oriented* daripada *product oriented*. Masih diperlukan studi lebih lanjut terhadap pemberian resep anak di apotek dengan skala yang lebih besar.

**Kata kunci:** Resep, anak, interaksi obat

## Analysis of Potential Drug-Drug Interactions and Its Clinical Manifestation of Pediatric Prescription on 2 Pharmacies in Bandung

### Abstract

The potential of Drug-Drug Interactions (DDI) in prescription have high incidence around the world, including Indonesia. However, scientific evidence regarding DDI in Indonesia is not available. Therefore, in this study we have conducted survey in 2 pharmacies in Bandung against pediatric prescription given by pediatrician. These prescriptions then analyzed the potential for DDI contained in the prescription and clinical manifestation. The analysis showed that in pharmacy A, there are 33 prescriptions (from a total of 155 prescriptions) that have potential DDI, or approximately 21.19% (2 prescriptions have the potential DDI major categories, 23 prescriptions categorized as moderate, and 8 prescriptions as minor). In Pharmacy B, there are 6 prescriptions (from a total of 40 prescriptions) or 15% of potential DDI (4 prescriptions categorized as moderate and 2 prescriptions as minor). This result showed that potential DDI happened less than 50% in pediatric prescription from both pharmacies. However, this should get attention because DDI should not happen in a prescription considering its clinical manifestations caused by DDI. Moreover, current pharmaceutical care refers to patient oriented than product oriented. In addition, further study for the pediatric prescription on DDI incidence in large scale need to be investigated.

**Key words:** Prescription, pediatric, DDI

**Korespondensi:** Melisa I. Barliana, Dr.Med.Sc., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, *email:* melisabarliana@gmail.com

## Pendahuluan

Anak bukanlah ukuran miniatur dari orang dewasa. Anak memiliki keadaan yang khusus secara fisiologi, terutama masih berkembangnya organ-organ tubuh yang mengakibatkan perbedaan distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat dengan orang dewasa maupun antara anak-anak itu sendiri. Pemberian resep pada anak harus melalui beberapa pertimbangan sesuai dengan kondisi anak, antara lain sejarah penyakit, alergi, dan sebagainya. Hal ini akan mempengaruhi pemberian dosis obat yang diperlukan pasien anak tersebut.<sup>1</sup>

Pemberian obat untuk bayi dan anak diperlukan beberapa metode khusus. Hal ini disebabkan karena tidak adanya ketersediaan obat anak di pasaran dalam dosis yang tepat. Oleh karena itu, obat orang dewasa dapat digunakan untuk resep obat anak melalui modifikasi sehingga dosisnya sesuai dengan yang diperlukan untuk anak tanpa mengurangi jaminan potensi dan keselamatan penggunaan obat. Metode tersebut misalnya dengan memberikan lebih dari 1 macam obat dalam satu resep atau membuat obat dalam bentuk puyer. Namun, proses pengobatan ini merupakan hal yang kompleks dan rentan terhadap kesalahan (*error prone*) karena melalui beberapa proses dimulai dari perhitungan, verifikasi, persiapan, dan pemberian dosis obat. Hal yang paling sering terjadi adalah interaksi obat atau Drug-drug interaction (DDI) pada resep anak.<sup>1</sup>

Interaksi obat terhadap beberapa obat yang diberikan bersamaan dapat mengurangi efikasi atau bahkan menimbulkan efek samping. Pemahaman dan pengaturan agar interaksi semacam ini tidak terjadi adalah sangat dibutuhkan untuk mencapai keamanan dan pengobatan yang efektif. Pada dasarnya potensi interaksi suatu obat harus diatur dan diminimalisasi pada saat peracikan obat.<sup>2</sup> Interaksi obat juga dipengaruhi oleh pengetahuan dari dokter, farmasis, dan perawat yang sangat diperlukan dalam upaya menghindari kejadian interaksi obat.<sup>3</sup>

Kejadian DDI sering terjadi di Indonesia bahkan di seluruh dunia, namun data pasti mengenai kejadian tersebut sangat kurang.<sup>4</sup> Oleh karena itu, kami telah melakukan survei di 2 apotek di Bandung terhadap resep anak yang diberikan oleh Dokter Spesialis Anak (DSA) kemudian dilakukan analisa potensi interaksi obat atau DDI yang terdapat dalam satu resep.

## Metode

Penelitian ini merupakan studi restrospektif, data diambil dari resep untuk pasien anak yang diberikan oleh DSA pada bulan Oktober sampai Desember 2011 (3 bulan) di 2 apotek di Bandung. Menganalisa data, membahas, dan menyimpulkan hasil dari data tersebut. Kriteria inklusi adalah semua resep yang diberikan oleh DSA pada kurun waktu Oktober–Desember 2011 yang masuk ke apotek tersebut. Data yang harus diambil dari setiap resep yang masuk kriteria inklusi adalah umur pasien (0–13 tahun), jenis kelamin pasien, dan seluruh obat yang diresepkan pada setiap resep tersebut (nama obat). Analisis interaksi obat dari setiap resep dilakukan dengan menggunakan *software Interactions Checker* pada *drugs.com* yang dapat diakses pada [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html). Software tersebut akan mengelompokkan interaksi antara obat dengan obat dan obat dengan makanan. Interaksi akan dikelompokkan menurut 3 kategori, yaitu *major*, *moderate*, dan *minor*.<sup>5-7</sup> Klasifikasi *drug Interaction* adalah sebagai berikut :

1. *Major*: sangat signifikan secara klinis, hindari kombinasi, risiko interaksi melebihi manfaatnya.
2. *Moderate*: cukup signifikan secara klinis, biasanya menghindari kombinasi, menggunakannya hanya dalam keadaan khusus.
3. *Minor*: minimal signifikan secara klinis. Minimalkan risiko, menilai risiko dan mempertimbangkan obat alternatif, mengambil langkah untuk menghindari risiko

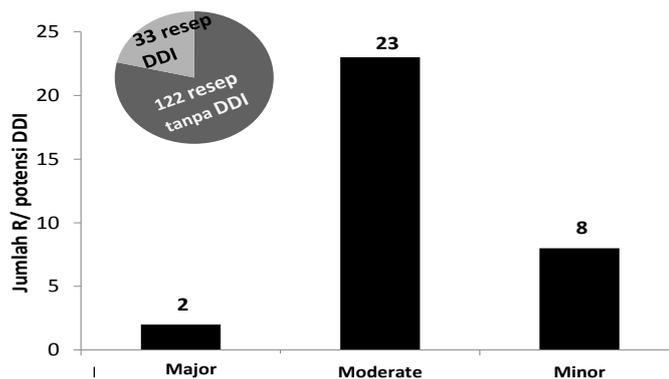
interaksi dan pemakaian obat dengan rencana pemantauan terhadap terapi menggunakan obat ini.

Kategori *minor* tidak dibahas karena secara klinis tidak terlalu berbahaya jika digunakan dan tetap harus melakukan pemantauan pada saat penggunaannya. Peneliti hanya mendata interaksi obat dengan obat kategori *major* dan *moderate*. Jika terdapat interaksi, maka nama obat dan kategori interaksinya dicatat.

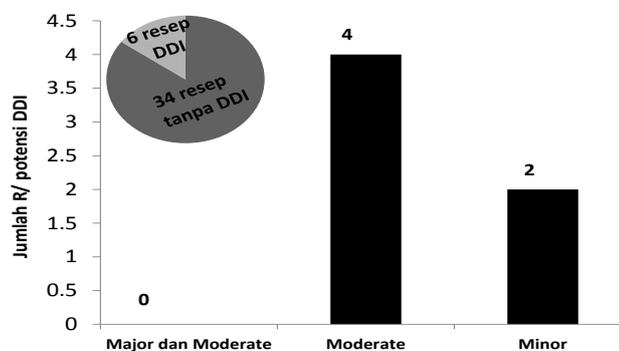
**Hasil**

Hasil pengambilan data di Apotek A menunjukkan bahwa pada bulan Oktober sampai Desember tahun 2011 terdapat 155 resep yang

diberikan oleh DSA. Hasil analisis menunjukkan 33 resep memiliki potensi DDI atau sekitar 21,29% potensi DDI, dimana terdapat 2 resep yang memiliki potensi DDI kategori major, 23 resep yang memiliki potensi DDI kategori moderate, dan 8 resep yang memiliki potensi DDI kategori minor (Gambar 1). Resep yang terjadi interaksi, sebanyak 66,7% didominasi oleh resep pasien anak perempuan sedangkan 33,3% terjadi pada pasien laki-laki. Terdapat banyak resep yang tidak mencantumkan umur pasien, padahal resep untuk pasien anak harus jelas umur dan berat badannya yang berguna untuk perhitungan dosis yang tepat. Resep yang mencantumkan umur pasien, mayoritas pasien yang berumur dibawah 7 tahun.



**Gambar 1** Jumlah resep yang berpotensi terjadi DDI di apotek A sebanyak 33 resep (21,29%) dari total 155 resep



**Gambar 2** Jumlah resep yang berpotensi terjadi DDI di apotek B sebanyak 6 resep (15%) dari total 60 resep

**Tabel 1** Daftar DDI di 2 Apotek di Bandung pada resep anak selama Oktober–Desember tahun 2011<sup>8,9</sup>

<b>Kategori</b>	<b>Drug-Drug Interaction</b>	<b>Mekanisme</b>	<b>Manifestasi Klinik</b>
<i>Major</i>	Eritromisin ↔ Terfenadin	Eritromisin menghambat kerja CYP3A4 yaitu isoenzim yang berperan dalam metabolisme terfenadin	Aritmia ventrikel jantung
<i>Moderate</i>	Tripolodin ↔ Cetrizin	Efek depresi pada sistem saraf pusat	Penurunan aditif kewaspadaan mental dan kinerja
	Ibuprofen ↔ Triamcinolon	Meningkatkan potensi serius toksisitas gastrointestinal	Peradangan, perdarahan, ulserasi, dan perforasi
	Asam mefenamat ↔ Metilprednisolon	Meningkatkan potensi serius toksisitas gastrointestinal	Peradangan, perdarahan, ulserasi, dan perforasi
	Klorfeniramin maleat ↔ Cetrizin	Meningkatkan potensi serius toksisitas gastrointestinal	Peradangan, perdarahan, ulserasi, dan perforasi
	Kloramfenikol ↔ Metronidazol	Meningkatkan risiko kerusakan saraf pada sistem saraf perifer	Kehilangan fungsi sistem saraf perifer seperti tremor dan mati rasa, atau penambahan fungsi seperti kesemutan, nyeri, dan gatal
	Teofilin ↔ Fenobarbital	Barbiturat dapat menurunkan kadar serum dan kadar terapi dari metilxantin	Kelainan fungsi pernapasan
	Klorfeniramin maleat ↔ Fenobarbital	Mempengaruhi sistem saraf pusat	Efek depresi pernapasan
	Teofilin ↔ Deksametason	Meningkatkan resiko hipokalemia karena menurunkan efek kalium aditif	Hipokalemia (kelemahan, lesu, nyeri otot, dan atau kram), memburuknya sistem pernapasan, atau tanda-tanda toksisitas teofilin (mual, muntah, diare, sakit kepala, gelisah, insomnia, atau detak jantung tidak teratur)
	Ibuprofen ↔ Deksametason	Meningkatkan potensi serius toksisitas gastrointestinal	Peradangan, perdarahan, ulserasi, dan perforasi
	Eritromisin ↔ Deksametason	Penggunaan bersama dengan inhibitor CYP3A4 dapat meningkatkan konsentrasi plasma dan efek farmakologis kortikosteroid	<i>Hypercorticism</i> , supresi adrenal, immunosupresi, dan osteoporosis
	Dexklorfeniramin maleat ↔ Cetrizin	Penurunan aditif kewaspadaan mental dan kinerja	Mengantuk, kelelahan, dan <i>asthenia</i>
	Metokloprami ↔ Tripolidin	Efek depresi pada sistem saraf pusat terutama pada sistem pernapasan	Gangguan sistem pernapasan
	Furosemid ↔ Cefiksim	Peningkatan risiko nefrotoksitas	Gangguan fungsi ginjal
	Furosemid ↔ Triamcinolon	Peningkatan risiko hipokalemia	Gejala gangguan elektrolit seperti lemah, lesu, dan nyeri otot atau kram
	Azitromisin ↔ Terfenadin	Perpanjangan interval QT, dapat mengakibatkan efek aditif, dan peningkatan risiko aritmia ventrikular	Penyakit jantung dan gangguan elektrolit (misalnya hipokalemia dan hipomagnesemia)

Hasil analisis resep yang berpotensi DDI, maka manifestasi klinik pada Apotek A dan B dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil pengambilan data di Apotek B menunjukkan bahwa pada bulan Oktober–Desember tahun 2011 terdapat 40 resep yang diberikan oleh DSA. Rata-rata umur pasien adalah 4 tahun yang terdiri dari 49,62% laki-laki dan 50,38% perempuan (Gambar 2). Jumlah resep yang memiliki potensi DDI adalah 6 resep atau 15%. Potensi DDI yang masuk kategori *minor* adalah 2 resep dan kategori *moderate* adalah 4 resep.

### Pembahasan

Pemberian obat yang banyak dalam satu resep atau polifarmasi masih sering terjadi, tidak hanya pada resep orang dewasa namun pada resep anak. Berdasarkan hasil pengambilan data dan analisis resep anak yang berpotensi DDI, ternyata potensi DDI hanya terjadi kurang dari 50% (21,29 % pada Apotek A dan 15 % pada Apotek B). Namun hal ini masih harus diperhatikan karena DDI seharusnya memang tidak terjadi pada resep yang diberikan kepada pasien mengingat efek yang mungkin terjadi akan merugikan pasien, baik secara fisiologis tubuh maupun ekonomis.

Manifestasi klinik yang dapat terjadi sebagai akibat efek samping terjadinya DDI pada resep anak dapat berpengaruh pada berbagai fungsi organ. Penjelasan mekanisme DDI yang dapat terjadi diambil dari *software Interactions Checker* pada *drugs.com*. DDI yang termasuk dalam kategori Minor tidak dibahas karena secara klinis tidak memberikan manifestasi klinik yang terlalu berbahaya jika digunakan dan tetap harus melakukan pemantauan pada saat penggunaannya. DDI kategori *major* memberikan efek yang sangat signifikan secara klinis. Oleh karena itu, penggunaan obat-obat ini secara bersamaan harus dihindari karena kemungkinan risiko interaksi lebih tinggi dibandingkan manfaat yang diberikan. Berdasarkan hasil analisis resep

anak terdapat DDI kategori *major* yang terjadi antara lain adalah eritromisin dengan terfenadin. Kombinasi terfenadin dengan antibiotik golongan makrolida dan turunannya (misalnya eritromisin, ketolid, telitromisin) dapat mengakibatkan kontraindikasi melalui peningkatan konsentrasi plasma dari terfenadin secara signifikan.

DDI kategori *moderate* artinya pemberian kombinasi obat ini memberikan efek yang signifikan secara klinis, biasanya dihindari, dan kombinasi obat ini masih dapat digunakan hanya dalam keadaan khusus. Data analisa resep pada penelitian ini juga terdapat DDI dengan kategori *moderate* yaitu contohnya furosemid dan cefiksime. Furosemid memiliki potensi menyebabkan nefrotoksisitas apabila diberikan bersama dengan cefiksime. Mekanisme interaksinya masih belum diketahui namun furosemide dapat meningkatkan konsentrasi plasma atau menurunkan klirens cefiksime. Namun, kasus lain menunjukkan tidak adanya efek samping yang terjadi setelah pemberian kombinasi obat ini.

Studi lain menunjukkan bahwa DDI juga masih terjadi di negara lain pada pasien pediatrik. Seperti yang terjadi di Yugoslavia, DDI dengan risiko permanen (kategori *major*) dilakukan analisa lebih lanjut (pemantauan kondisi pasien), misalnya penggunaan digoksin dengan furosemid yang mengakibatkan hipokalemia. Selain itu penggunaan kombinasi eritromisin dengan metilprednisolon, seperti halnya ditemukan pada penelitian ini, juga masih digunakan, dimana kombinasi ini dapat meningkatkan efek samping dari metilprednisolon.<sup>10</sup>

### Simpulan

Interaksi obat (DDI) adalah hal yang tidak boleh terjadi pada terapi pemberian obat termasuk pada resep anak mengingat risiko permanen yang dapat terjadi. Berdasarkan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa masih ter-

dapat resep yang memiliki potensi DDI yang diberikan kepada pasien. Hasil analisis potensi DDI pada resep anak yang diberikan oleh DSA di 2 apotek di Bandung menunjukkan bahwa di Apotek A terdapat 33 resep (dari total 155 resep) yang memiliki potensi DDI atau sekitar 21,29% potensi DDI. Potensi DDI yang terjadi terdiri dari 2 resep yang memiliki potensi DDI kategori major, 23 resep yang memiliki potensi DDI kategori *moderate*, dan 8 resep yang memiliki potensi DDI kategori *minor*, sedangkan di Apotek B jumlah resep yang berpotensi DDI adalah 6 resep (dari total 60 resep) atau 15%. Potensi DDI yang masuk kategori *minor* adalah 2 resep dan kategori *moderate* adalah 4 resep.

### Saran

Potensi DDI yang terjadi pada analisa resep anak pada penelitian ini menunjukkan kurang dari 50% namun hal ini masih harus dikurangi karena DDI memang seharusnya tidak terjadi pada obat yang diberikan kepada pasien mengingat pelayanan farmasi klinik yang mengacu pada *patient oriented*. Masih diperlukan studi lebih lanjut terhadap pemberian resep anak di apotek dengan skala yang lebih besar. Selain itu, masih perlu dilakukan pemberian informasi lebih lanjut kepada praktisi kesehatan, monitoring farmakoterapi pada pasien, serta partisipasi aktif dari apoteker dalam upaya meningkatkan pengobatan pada pasien.

### Daftar Pustaka

1. DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 7th edition. The McGraw-Hill Companies Inc.: New York. 2008.
2. Baneyx G, Fukushima Y, Parrot N. Use of physiologically based pharmacokinetic modeling for assessment of drug-drug interactions. *Future Medicinal Chemistry*, 2012, 4(5): 681–693.
3. Warholak T, Hines L, Song M, Gessay A, Menke J, Sherrill D, et al. Medical, nursing, and pharmacy students ability to recognize potential drug-drug interactions: a comparison of healthcare professional students. *American Association of Nurse Practitioners*, 2011, 23(4): 216–221.
4. Kline M, Van-Dyke R, Lindsey J, Gwynne M, Culnane M, Diaz C, et al. Combination therapy with stavudine (d4T) plus didanosine (ddI) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 1999, 103(5): 62.
5. Franz C, Egger S, Born C, Bravo A, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 68(2): 179–188.
6. Guastaldi R, Reis A, Figueras A, Secoli S. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2011, 33(6): 1002–1009.
7. Lubinga S, Uwiduhaye E. Potential drug-drug interactions on in-patient medication prescriptions at Mbarara Regional Referral Hospital (MRRH) in western Uganda: prevalence, clinical importance and associated factors. *African Health Sciences*, 2011, 11(3): 499–507.
8. Katzung B. Basic and clinical pharmacology. 9th edition. The McGraw-Hill Companies Inc.: New York. 2003.
9. Berthet S, Charpiat B, Mabrut JY. Erythromycin as a prokinetic agent: risk factors. *Journal of Visceral Surgery*, 2010, 147(2): 13–18.
10. Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Krasniqi S, Bahtiri E, Krasniqi V. The incidence and clinical relevance of drug interactions in pediatrics. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2012, 3(4): 304–307.