

Potensi Interaksi Obat Anti Tuberkulosis di Instalasi Rawat Inap RSUD X Jakarta Periode 2016

Putu Rika Veryanti^{1*}, Ni Putu Kristina Dewi¹, Dian Pertiwi¹

¹Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jl. Moh. Kahfi II, Jagakarsa-Jakarta Selatan

*E-mail korespondensi: rika_veryanti@istn.ac.id

ABSTRAK

Penggunaan bersamaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan obat penyakit penyerta, dapat menimbulkan potensi interaksi obat. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui demografi pasien yang menderita tuberkulosis berdasarkan jenis kelamin dan usia, mengetahui pola penggunaan obat anti TB dan obat penyakit penyerta TB, ada atau tidaknya interaksi OAT dengan obat penyakit penyerta pada pasien rawat inap di X Jakarta. Analisis dilakukan terhadap 185 sampel rekam medik dengan metode deskriptif yang menggunakan *Drug Interaction Facts* dan *Stockley's Drug Interaction*. Berdasarkan hasil penelitian diketahui pasien berjenis kelamin laki-laki yang paling banyak 112 (60,5%), usia 46-55 tahun merupakan pasien terbanyak 70 (37,8%), serta penyakit penyerta terbanyak yaitu diabetes melitus 69 (20,9%). Kombinasi obat anti TB terbanyak yang digunakan yaitu kombinasi obat rifampisin, isoniazid, ethambutol, dan pirazinamid 97 pasien (52,4 %). Sedangkan obat penyakit penyerta yang paling banyak digunakan yaitu omeprazole 76 (5,8%). Pasien rawat inap yang mengalami interaksi obat 183 pasien (98,9%). Mekanisme interaksi farmakokinetik terjadi 696 kejadian (52,3%), interaksi farmakodinamik 1 kejadian (0,1%) dan *unknown* 638 kejadian (47,6%). Serta pasien yang mengalami interaksi tingkat mayor 209 kejadian (15,7%), tingkat moderate 831 (62,2%) dan tingkat minor 222 (16,7%).

Kata Kunci: *anti tuberkulosis, potensi interaksi obat, RSUD X Jakarta*

The Potential Of Anti Tuberculosis Drugs Interaction in X Hospital Jakarta

ABSTRACT

Simultaneous use OAT with other drugs, may lead to potential drug interactions. The purpose of this study was to determine the demographics of patients suffering from tuberculosis by sex and age, to know the pattern of anti-TB drug use and other drugs, and to know the presence or absence of interaction of anti-TB drugs with other drugs in inpatients in X hospital Jakarta. The analysis was carried out on 185 medical record samples with descriptive methods using *Drug Interaction Facts* and *Stockley's Drug Interaction*. Based on the results of the study, it was found that most male patients were 112 (60.5%), 46-55 years old were 70 patients (37.8%), and the most common comorbidities were 69 diabetes mellitus (20.9%)) The combination of the most anti-TB drugs used was a combination of drugs rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide 97 patients (52.4%). While the most widely used medication for the disease is omeprazole 76 (5.8%). Inpatients who experienced drug interactions 183 patients (98.9%). The pharmacokinetic interaction mechanism occurred 696 events (52.3%), pharmacodynamic interactions 1 event (0.1%) and 638 unknown events (47.6%). As well as patients experiencing major interactions at 209 events (15.7%), moderate level 831 (62.2%) and minor levels 222 (16.7%).

Keywords: *anti tuberculosis, drug interaction, x hospital Jakarta*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium Tuberculosis*). Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan tahun 2013 adalah 0,4%. Berdasarkan karakteristik penduduk, prevalensi TB paru cenderung meningkat dengan bertambahnya umur, pada pendidikan yang rendah, dan yang tidak bekerja

(Kementerian Kesehatan RI, 2013). Gejala utama dari TB adalah batuk selama 2 minggu atau lebih, batuk disertai dengan gejala tambahan yaitu dahak, dahak bercampur darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam lebih dari 1 bulan. Penyakit tuberkulosis ditularkan melalui udara (*droplet nuclei*) saat seorang pasien TB batuk dan percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernapas. Bila penderita batuk, bersin, atau berbicara saat

berhadapan dengan orang lain, basil tuberculosis tersembur dan terhisap ke dalam paru orang sehat. Masa inkubasi di dalam tubuh sekitar 3-6 bulan. Bakteri yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernapasan dapat menyebar ke bagian tubuh lain melalui peredaran darah, pembuluh limfe, atau langsung ke organ terdekatnya (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006).

Penggunaan obat anti TB (OAT) yang dipakai dalam pengobatan adalah antibiotik sintetik untuk membunuh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Obat yang umum didapatkan oleh penderita TB yaitu rifampisin, isoniazid, etambutol, pirazinamid, dan streptomisin. Apabila pasien TB disertai dengan suatu penyakit penyerta, maka pasien TB akan mendapatkan terapi obat tambahan untuk mengobati penyakit penyertanya. Penggunaan secara bersamaan OAT dengan obat penyakit penyerta, maka dapat menimbulkan potensi interaksi obat. Efek yang dihasilkan dari interaksi obat tersebut adalah dapat menyebabkan perubahan konsentrasi dari obat penyakit penyerta atau OAT tersebut. Hal tersebut dapat menyebabkan toksisitas atau berkurangnya efikasi dari OAT dan obat penyakit tersebut. Berkurangnya efikasi dari OAT tersebut akan berakibat timbulnya permasalahan medik seperti *Multi Drug Resistance* (MDR), sehingga berujung pada kegagalan terapi tuberculosis (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Interaksi obat adalah modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan secara bersamaan sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah-ubah. Efek-efeknya dapat meningkatkan atau mengurangi aktivitas atau menghasilkan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya. Prevalensi interaksi obat secara keseluruhan di Indonesia adalah 50% hingga 60%. Sekitar 7% efek samping pemberian obat di rumah sakit disebabkan oleh interaksi obat (Syamsudin, 2011).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Agustina Eka Pratiwi di RSUD Depok, menunjukkan bahwa masih tingginya angka kejadian interaksi obat pada pasien dewasa di rumah sakit tersebut sebesar 68%. Potensi interaksi obat tertinggi di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Depok antara obat isoniazid dengan rifampisin sebanyak 31,25 %, sedangkan potensi interaksi obat yang terendah yaitu rifampisin dengan bisoprolol dan digoksin sebanyak 2,08% (Pratiwi, 2016).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui demografi pasien yang menderita tuberculosis, mengetahui pola penggunaan obat anti TB dan obat penyakit penyerta TB, serta mengetahui ada atau tidaknya interaksi obat anti TB dengan obat penyakit penyerta pada pasien rawat inap di RSUD X Jakarta.

METODOLOGI PENELITIAN

Jenis penelitian. Penelitian yang dilakukan mengikuti rancangan penelitian deskriptif dengan melakukan pengambilan data dari data sekunder Rekam Medik (RM) pasien dengan usia 18-64 tahun yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUD X Jakarta dengan diagnosis penyakit tuberculosis dan penyakit penyerta TB periode 2016.

Waktu dan tempat penelitian. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUD X Jakarta dari tanggal 1-31 Mei 2017.

Populasi penelitian. Semua rekam medik pasien yang didiagnosa utama penyakit TB yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUD X Jakarta periode 2016.

Sampel penelitian. Rekam medik pasien yang berusia 18-64 tahun yang didiagnosis menderita penyakit tuberculosis dan penyakit penyerta di Instalasi Rawat Inap RSUD X Jakarta periode 2016 yang memenuhi kriteria inklusi penelitian yaitu:

- Pasien yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUD X Jakarta periode tahun 2016.
- Pasien dengan usia 18-64 tahun.
- Pasien yang didiagnosis menderita penyakit tuberculosis dengan penyakit penyerta.

Prosedur pengumpulan data. Rekam medis pasien yang didiagnosis utama penyakit TB yang menjalani rawat inap di RSUD X Jakarta periode 2016 dikumpulkan selama 1 bulan (1-31 Mei 2017). Metode sampling yang digunakan adalah *purposive sampling*. Sejumlah rekam medis yang memenuhi kriteria diambil datanya, kemudian dicatat datanya dalam lembar pengambilan data yang berisi inisial nama pasien, jenis kelamin, usia, diagnosis utama, penyakit penyerta, terapi obat, serta aturan pakai obat. Langkah selanjutnya adalah dilakukan analisis potensi interaksi obat dengan menggunakan *Drug Interaction Facts* dan *Stockley's Drug Interaction Handbook*. Setelah itu, ditentukan potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme dan tingkat kemaknaan klinisnya, lalu dihitung persentasenya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

1. Distribusi Pasien TB Berdasarkan Jenis Kelamin

Distribusi pasien TB berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Distribusi pasien TB berdasarkan jenis kelamin

No	Jenis Kelamin	n (orang)	%
1	Laki-laki	112	60,5
2	Perempuan	73	39,5
Total		185	100

Dari hasil penelitian (Tabel 1) terlihat bahwa pasien laki-laki lebih banyak menderita TB dibandingkan perempuan. Data prevalensi TB paru menurut jenis kelamin laki-laki menempati urutan pertama dengan prevalensi sebesar 0,4% dan perempuan sebesar 0,3%. Hal ini dikarenakan kebiasaan utama laki-laki yaitu merokok. Selain merokok, penyebab laki-laki lebih banyak menderita TB antara lain adanya perbedaan biologi pada laki-laki dan wanita, seperti perbedaan tingkat imunitas; laki-laki dilaporkan lebih sering mengonsumsi alkohol; dan perbedaan terhadap pajanan kepada *Mycobacterium tuberculosis* yang dihubungkan dengan perbedaan pola kehidupan atau aktivitas interaksi sosial dimana laki-laki lebih banyak melakukan aktivitas sehari-hari dan berinteraksi sosial di luar dibandingkan dengan perempuan (Kementerian Kesehatan RI, 2013; Panjaitan, 2012).

2. Distribusi Pasien TB Berdasarkan Usia

Distribusi pasien tuberkulosis berdasarkan usia dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi pasien TB berdasarkan usia

No	Usia (tahun)	n (orang)	%
1	18-25	16	8,7
2	26-35	35	18,9
3	36-45	37	20,0
4	46-55	70	37,8
5	56-64	27	14,6
Total		185	100

Pasien dengan rentang usia 46-55 tahun merupakan rentang usia terbanyak yang didiagnosis penyakit TB paru dengan penyakit penyerta, dimana keadaan ini diduga ada hubungannya dengan tingkat aktivitas dan pekerjaan sebagai tenaga kerja produktif yang memungkinkan untuk mudah tertular dengan kuman TB setiap saat dari penderita, khususnya dengan BTA positif. Mobilitas dan interaksi sosial yang lebih tinggi pada orang usia 15-50 tahun, yang harus bekerja untuk memperoleh pemasukan guna memenuhi kebutuhan keluarga, memungkinkan mereka untuk terinfeksi dari orang lain menjadi lebih tinggi (Hadisaputro, 2014).

3. Distribusi Pasien TB Berdasarkan Penyakit Penyerta

Penyakit penyerta yang paling banyak diderita oleh pasien TB adalah diabetes melitus sebanyak 69 orang dengan presentase 20,9%, disusul CAP (*Community Acquired Pneumonia*) sebanyak 52 pasien dengan presentase 15,7%, serta anemia

menempati urutan ketiga sebanyak 32 pasien dengan presentase 9,7%.

Diabetes melitus adalah suatu sindroma klinik yang ditandai oleh poliuri (sering buang air kecil), polidipsi (sering merasa kehausan), dan polifagi (sering merasa lapar), disertai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa ≥ 126 mg/dL atau postprandial ≥ 200 mg/dL atau gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL). Peningkatan risiko tuberkulosis aktif pada penderita diabetes melitus diduga akibat dari gangguan sistem imun yang ada pada penderita diabetes melitus, peningkatan daya lekat kuman *Mycobacterium tuberculosis* pada sel penderita diabetes melitus, adanya komplikasi mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati (Wulandari, 2013).

Pneumonia adalah radang paru yang disebabkan oleh bakteri dengan gejala panas tinggi disertai batuk berdahak, napas cepat (frekuensi napas >50 kali/menit), sesak, dan gejala lainnya (sakit kepala, gelisah dan nafsu makan berkurang). CAP (*Community Acquired Pneumonia*) mengacu pada pneumonia yang disebabkan oleh patogen dari komunitas masyarakat atau tempat lain yang dibedakan dengan rumah sakit, yang mengarah pada inflamasi di parenkim paru-paru (Niu, 2013).

Anemia merupakan suatu kondisi dimana jumlah sel darah merah atau kapasitas pembawa oksigen lebih rendah daripada kebutuhan fisiologis tubuh. Anemia dapat juga diartikan kadar hemoglobin kurang dari 130 g/L pada laki-laki, kurang dari 120 g/L pada wanita tidak hamil dan kurang dari 110 g/L pada wanita hamil. Penyebab anemia pada TB yaitu dikarenakan penekanan eritropoiesis oleh mediator inflamasi yaitu IL-6, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , serta defisiensi nutrisi zat besi (Nasution, 2015).

Gambaran Penggunaan Obat

Dalam penelusuran data rekam medik pasien, terdapat berbagai macam obat yang digunakan untuk obat sehari selama fase intensif, sedangkan fase lanjutan dapat menggunakan kombinasi 2 obat antituberkulosis selama 4-7 bulan seperti selama ini yang telah digunakan sesuai dengan pedoman pengobatan.

Penggunaan streptomisin injeksi terbatas, karena harus diberikan secara intramuskular jelas bersifat ototoksik dan nefrotoksik. Kini streptomisin digunakan untuk pengobatan tuberkulosis hanya bila terdapat resistensi terhadap salah satu obat tuberkulosis yang digunakan dalam panduan pengobatan jangka pendek Streptomisin digunakan pada kasus pasien relaps (pasien kambuh) BTA positif, pasien yang gagal BTA positif dan pasien yang lalai sehingga pengobatannya terputus dan hanya digunakan pada fase intensif obat tuberkulosis kategori II selama 2 bulan (Kementerian Kesehatan RI, 2005; Istiantoro, 2007).

Selain obat TB, pasien juga menerima terapi obat untuk penyakit penyertanya. Tiga obat penyakit

penyerta yang terbanyak yaitu omeprazole sebanyak 76 pasien rawat inap dengan presentase 5,8%; ondansetron sebanyak 59 pasien dengan presentase 4,5%; vitamin B kompleks 54 resep dengan presentase 4,2%.

Omeprazole salah satu obat anti-peptik yang digunakan sebagai terapi profilaksis *peptic ulcer*. Obat saluran cerna tersebut diberikan untuk mengobati penyakit pada saluran pencernaan, mengurangi risiko yang mungkin berpengaruh pada pencernaan karena penggunaan obat lain sebagai terapi dari penyakit lain. *Peptic Ulcer Disease* yang dikaji oleh peneliti termanifestasi dalam bentuk *stress ulcer*, yaitu adanya tekanan (stres) pada saluran pencernaan karena adanya pengaruh dari penyakit lain yang cukup serius, atau karena terdapat gangguan dari saluran pencernaan sendiri (Debby, 2015).

Penggunaan ondansetron pada pasien TB dimaksudkan untuk untuk mengurangi atau menghilangkan rasa mual yang timbul, misalnya akibat dari sekresi asam lambung yang berlebih, terapi lain yang menimbulkan rasa mual, infeksi bakteri, stres, pengosongan lambung yang lambat (Agustin, 2012).

Banyak pasien dengan TB paru aktif mengalami penurunan berat badan yang mencolok dan beberapa diantaranya juga memperlihatkan adanya tanda-tanda kekurangan vitamin A, B kompleks, C, dan E, serta mineral selenium yang sangat dibutuhkan untuk respons imun penjamu. Defisiensi vitamin dan mineral disebabkan karena penurunan nafsu makan dan perubahan metabolisme yang dihubungkan dengan respons inflamasi dan respons imun. Vitamin B kompleks diresepkan kepada pasien tuberkulosis dengan indikasi sebagai multivitamin untuk penambah nafsu makan, meningkatkan sistem imun, serta mencegah defisiensi vitamin B kompleks (David, 2009).

Gambaran Potensi Interaksi Obat Anti Tuberkulosis

Tabel 3. Angka kejadian potensi interaksi obat

No	Tingkat Keparahan	N	%
1	Tidak terjadi interaksi obat	2	1,1
2	Terjadi interaksi obat	183	98,9
Total		185	100

Angka kejadian terjadinya potensi interaksi obat OAT dengan OAT dan OAT dengan obat penyakit penyerta di RSUD X Jakarta sebanyak 183 pasien rawat inap dengan presentase 98,9%. Hal tersebut menandakan bahwa angka kejadian interaksi obat tuberkulosis dengan obat penyakit penyerta masih sangat tinggi diatas 50%, maka perlu mendapatkan perhatian dari tenaga kesehatan. Apabila mengacu pada tujuan utama pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) untuk meminimalkan resiko pada pasien, maka memeriksa adanya interaksi obat

pada pengobatan pasien merupakan salah satu tugas utama farmasis dan dokter.

Dari 185 data rekam medik pasien yang menerima obat anti tuberkulosis dengan obat penyakit penyerta periode 2016 didapatkan 76 potensi interaksi obat, dimana 4 potensi interaksi obat OAT dengan OAT dan 72 potensi lainnya merupakan interaksi obat OAT dengan obat penyakit penyerta. Total kejadian interaksi obat antara OAT dengan OAT dan OAT dengan penyakit penyerta sebanyak 1335 kejadian.

Tabel 4. Distribusi frekuensi potensi interaksi obat di RSUD X Jakarta berdasarkan mekanismenya

No	Mekanisme	n	%
1	Farmakokinetik	696	52,3
2	Farmakodinamik	1	0,1
3	Belum diketahui	638	47,6
Total		1335	100

Pasien yang berusia 18-64 tahun yang mengalami interaksi farmakokinetik sebanyak 696 kejadian dengan presentase 52,3%; interaksi farmakodinamik sebanyak 696 kejadian dengan presentase 52,3%; interaksi farmakodinamik sebanyak 1 kejadian dengan presentase 0,1%; dan *unknown* sebanyak 638 kejadian dengan presentase 47,6%. Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamik. Beberapa jenis obat belum diketahui mekanisme interaksinya secara tepat (*unknown*).

Interaksi farmakokinetik terjadi jika salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat kedua, sehingga kadar plasma obat kedua meningkat atau menurun. Akibatnya, terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut. Interaksi farmakodinamik diartikan sebagai interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik, tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma (Setiawati, 2007).

Tabel 5. Distribusi frekuensi potensi interaksi obat di RSUD X Jakarta berdasarkan tingkat kemaknaan klinisnya

No	Tingkat Keparahan	n	%
1	Major	209	15,7
2	Moderate	831	62,2
3	Minor	222	16,7
4	Belum diketahui	73	5,4
Total		1335	100

Pasien tuberkulosis dengan penyakit penyerta yang mengalami interaksi obat tingkat major sebanyak 209 kejadian dengan presentase 15,7%; tingkat moderate sebanyak 831 kejadian dengan presentase 62,2%; dan tingkat minor sebanyak 222 kejadian dengan presentase 16,7%. Namun, masih terdapat beberapa interaksi obat yang belum diketahui tingkat

kemaknaan klinisnya, yaitu sebesar 73 kejadian dengan presentase 5,4%.

Tingkat kemaknaan klinis interaksi obat dapat dibagi menjadi tiga, yaitu major (tinggi), moderate (sedang), dan minor (rendah). Tingkat major memiliki efek interaksi yang sangat signifikan secara klinis, sehingga penanganan yang dapat dilakukan dengan menghindari kombinasi obat karena risiko interaksi melebihi manfaatnya. Tingkat moderate memiliki efek interaksi yang cukup signifikan secara

klinis. Penanganan yang dapat dilakukan biasanya dengan menghindari kombinasi dan gunakan obat tersebut hanya dalam keadaan khusus. Sedangkan tingkat minor memiliki efek interaksi yang minimal signifikan secara klinis. Penanganan yang dapat dilakukan adalah meminimalkan risiko yang ditimbulkan dengan menilai risiko dan mempertimbangkan obat alternatif, mengambil langkah untuk menghindari risiko interaksi dan/atau membentuk rencana pemantauan (Drug Interaction Checker, 2018).

1. Potensi Interaksi Obat OAT dengan OAT

Tabel 6. Distribusi frekuensi potensi interaksi obat OAT dengan OAT

No	Interaksi Obat				n	%
	OAT	OAT yang Berinteraksi	Mekanisme	Tingkat Signifikansi		
1	Rifampisin	Isoniazid	Farmakokinetik	Major	163	35,4
2	Isoniazid	Etambutol	Unknown	Moderate	160	34,8
3	Rifampisin	Pirazinamid	Unknown	Minor	110	24
4	Rifampisin	Streptomisin	Farmakokinetik	Belum diketahui	27	5,8
Total					460	100

Interaksi obat-obat tuberkulosis yang menempati urutan tertinggi terjadinya potensi interaksi obat yaitu rifampisin dan isoniazid sebanyak 163 kejadian dengan presentase 35,4%; isoniazid dan etambutol sebanyak 160 kejadian dengan presentase 34,8%, rifampisin dengan pirazinamid sebanyak 110 kejadian dengan presentase 24% (Tabel 6).

Interaksi farmakokinetik yang terjadi apabila rifampisin dengan isoniazid diberikan secara bersamaan berlangsung dengan mekanisme rifampisin meningkatkan toksisitas isoniazid dengan meningkatkan metabolisme isoniazid menjadi metabolit hepatotoksik. Rifampisin dan isoniazid diperlukan oleh pasien tuberkulosis dengan pertimbangan kemanfaatannya lebih tinggi ketika pemberiannya dikombinasikan. Walau rifampisin dapat meningkatkan hepatotoksitas dari isoniazid, kombinasi ini tidak menyebabkan hepatotoksitas pada sebagian besar penderita. Namun, tetap harus dilakukan pemantauan ketat salah satunya dengan tes fungsi hati jika terjadi perubahan fungsi hati terutama untuk pasien-pasien dengan gangguan fungsi hati dan gangguan asetilator lambat isoniazid dan pertimbangan penghentian salah satu atau kedua obat jika terjadi interaksi kedua OAT tersebut.

Mekanisme interaksi farmakokinetik yang terjadi apabila rifampisin dan streptomisin berinteraksi adalah rifampisin akan menurunkan tingkat atau efek streptomisin oleh transporter P-glikoprotein (MDR1), sehingga efek streptomisin akan menurun. Walaupun tingkat potensi interaksi obat belum diketahui, tetap harus dipantau keadaan pasien yang mendapatkan kedua obat ini secara bersamaan. Interaksi isoniazid dan etambutol belum

diketahui secara pasti bagaimana mekanisme kedua obat tersebut berinteraksi. Namun bila kedua OAT tersebut digunakan bersamaan, maka risiko timbulnya efek samping kerusakan saraf akan semakin besar. Oleh karena itu penyesuaian dosis kedua obat diperlukan dengan cara mengurangi dosis salah satu obat OAT, penghentian pemakaian bila yaitu efek samping mulai muncul dan dilakukan pemantauan yang ketat agar pasien dapat mengonsumsi kedua jenis OAT tersebut dengan aman (Fita, 2006).

Serta interaksi rifampisin dengan pirazinamid juga belum diketahui secara pasti mekanisme interaksinya, apabila terjadi interaksi diantara kedua OAT tersebut kemungkinan kadar rifampisin di dalam serum akan menurun memungkinkan untuk efek klinis rifampisin akan menurun. Rifampisin dan pirazinamid jika diberikan bersamaan akan menghasilkan interaksi tingkat minor. Tidak ada tindakan khusus yang diperlukan, tetapi jika terdapat interaksi yang dicurigai, pertimbangkan untuk meningkatkan dosis rifampisin (Drug Interaction Checker, 2018).

2. Potensi Interaksi Obat OAT dengan Obat Penyakit Penyerta

2.a. Potensi Interaksi Obat OAT dengan Obat Penyakit Penyerta berdasarkan Mekanismenya

Lima distribusi frekuensi potensi interaksi obat terbanyak berdasarkan mekanismenya antara OAT dengan obat penyakit penyerta di RSUD X Jakarta disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7. Lima potensi interaksi obat terbanyak antara OAT dengan obat penyakit penyerta berdasarkan mekanismenya

No	Mekanisme	Interaksi Obat		N	%
		OAT	Obat Penyakit Penyerta		
1	Farmakokinetik	Rifampisin	Omeprazole	70	8
2		Isoniazid	Omeprazole	68	7,8
3		Isoniazid	Ondansetron	55	6,3
4		Rifampisin	Parasetamol	36	4,1
5		Rifampisin	Pantoprazole	33	3,8
6	Farmakodinamik	Streptomisin	Furosemide	1	0,1
7	Belum diketahui	Rifampisin	Ondansetron	59	6,7
8		Isoniazid	Insulin	56	6,4
9		Isoniazid	Vitamin B6	51	5,8
10		Rifampisin	Insulin	50	5,7

Interaksi farmakokinetik terbanyak yang dialami oleh pasien tuberkulosis yang mendapatkan terapi tambahan obat penyakit penyerta yaitu rifampisin dengan omeprazole dengan jumlah 70 kejadian (8%). Interaksi obat secara farmakokinetik terbanyak kedua yang dialami pasien TB di RSUD X adalah isoniazid dengan omeprazole sebanyak 68 kejadian dengan presentase 7,8%. Interaksi obat isoniazid dengan ondansetron menempati urutan ketiga dengan jumlah kejadian sebesar 55 (6,3%)

Obat streptomisin dan furosemid merupakan interaksi farmakodinamik yang dialami oleh 1 pasien dengan presentase 0,1%. Untuk interaksi obat yang mekanismenya belum diketahui, interaksi obat rifampisin dan ondansetron menempati urutan pertama yang mekanisme interaksinya tidak diketahui dengan jumlah pasien sebanyak 59 kejadian (4,4%). Isoniazid dan insulin menjadi interaksi *unknown* terbanyak kedua yang diderita pasien sebanyak 56 kejadian (6,4%). Interaksi *unknown* terbanyak ketiga antara obat isoniazid dengan vitamin B6 sebesar 51 kejadian dengan presentase 5,8% (Drug Interaction Checker, 2018).

Untuk obat OAT dengan obat penyakit penyerta yang berinteraksi secara farmakokinetik memiliki mekanisme sebagai berikut: mekanisme interaksi rifampisin dan omeprazole yaitu rifampisin mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP2C19 dari omeprazole, sehingga efek atau kadar serum dari omeprazole akan menurun. Sedangkan mekanisme interaksi isoniazid dengan omeprazole jika digunakan bersamaan yaitu isoniazid mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP2C19, sehingga efek dari omeprazole meningkat. Serta mekanisme yang terjadi apabila isoniazid dan ondansetron berinteraksi yaitu isoniazid akan meningkatkan efek ondansetron dengan mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP1A2 (Baxter, 2008).

Mekanisme interaksi streptomisin dan furosemid merupakan contoh mekanisme interaksi obat secara farmakodinamik, dimana memiliki mekanisme yaitu sinergisme farmakodinamik. Pemberian antibiotik golongan aminoglikosida parenteral yang dikombinasi dengan diuretik loop dapat mempotensiasi risiko ototoksitas karena efek farmakologis aditif atau sinergis dari obat ini dan atau kadar serum dan jaringan aminoglikemia yang berubah (Apha, 2012).

Mekanisme interaksi rifampisin dan ondansetron tidak diketahui secara pasti, namun induksi metabolisme hepar (CYP3A4) dari ondansetron oleh rifampisin dicurigai. Efek yang ditimbulkan dari interaksi kedua obat ini adalah konsentrasi plasma ondansetron dapat dikurangi, sehingga menurunkan efek antiemetiknya (Tatro, 2009).

Insulin yang digunakan oleh pasien TB dengan penyakit penyerta adalah insulin glargine, insulin lispro, insulin glulisine, insulin aspart. Kesemua jenis insulin ini memiliki mekanisme interaksi yang tidak diketahui, namun, interaksi insulin dengan isoniazid dapat menurunkan efek insulin glargine, insulin lispro, insulin glulisine, insulin aspart. Penggunaan isoniazid secara bersamaan dengan vitamin B6 dapat menyebabkan kadar vitamin B6 menurun (Apha, 2012).

2.b. Potensi Interaksi Obat OAT dengan Obat Penyakit Penyerta berdasarkan Tingkat Kemaknaan Klinisnya

Lima distribusi frekuensi potensi interaksi obat terbanyak berdasarkan tingkat lemaknaan klinisnya antara OAT dengan obat penyakit penyerta di RSUD X Jakarta disajikan pada Tabel 8.

Tabel 8. Potensi interaksi obat terbanyak antara OAT dengan obat penyakit penyerta berdasarkan tingkat kemaknaan klinisnya

No	Tingkat Kemaknaan Klinis	Interaksi Obat		n	%
		OAT	Obat Penyakit Penyerta		
1	Major (Tinggi)	Isoniazid	Parasetamol	32	3,7
2		Rifampisin	Amlodipine	7	0,8
3		Rifampisin	Nevirapin	2	0,2
4		Isoniazid	Clopidogrel	1	0,1
5		Streptomisin	Furosemide	1	0,1
6	Moderate (Sedang)	Rifampisin	Omeprazole	70	8
7		Isoniazid	Omeprazole	68	7,8
8		Rifampisin	Ondansetron	59	6,7
9		Isoniazid	Insulin	56	6,4
10		Isoniazid	Ondansetron	55	6,3
11	Minor (Rendah)	Isoniazid	Vitamin B6	51	5,8
12		Isoniazid	Metilprednisolon	16	1,8
13		Isoniazid	Deksametason	9	1
14		Isoniazid	CaCO ₃	9	1
15		Pirazinamid	Alupurinol	4	0,4
16	Belum diketahui	Rifampisin	Azithromisin	20	2,3
17		Isoniazid	Amlodipine	8	0,9
18		Isoniazid	Aspirin	6	0,7
19		Isoniazid	Kodein	6	0,7
20		Rifampisin	Kodein	3	0,3

Untuk interaksi OAT dengan obat penyakit penyerta, tiga interaksi obat tertinggi pada tingkat major yaitu isoniazid dengan parasetamol sebanyak 32 kejadian (3,7%), rifampisin dengan amlodipine sebanyak 7 kejadian (0,8%), dan rifampisin dengan nevirapin sebanyak 2 kejadian (0,2%). Tiga interaksi obat tingkat moderate tertinggi yaitu rifampisin dengan omeprazole sebanyak 70 kejadian dengan presentase 8%, isoniazid dengan omeprazole sebanyak 68 kejadian dengan presentase 7,8%; dan rifampisin dengan ondansetron sebanyak 59 kejadian dengan presentase 6,7%. Sedangkan tiga interaksi obat tingkat minor terbanyak yaitu isoniazid dengan vitamin B6 sebesar 51 kejadian dengan presentase 5,8%; isoniazid dengan metilprednisolon sebanyak 16 kejadian dengan presentase 1,8% isoniazid dengan deksametason sebanyak 9 kejadian dengan presentase 1%.

Isoniazid dan parasetamol termasuk interaksi obat tingkat major karena metabolisme parasetamol yang diubah oleh isoniazid dengan menginduksi sitokrom P450 isoenzim CYP2E1, sehingga toksisitas parasetamol dapat meningkat dan menyebabkan hepatotoksitas. Oleh karena itu, pasien yang mendapatkan pengobatan isoniazid agar diperingatkan untuk membatasi penggunaan parasetamol. Jika pemberian bersama kedua obat tidak dapat dihindari, monitor pasien agar efek interaksi obat yang terjadi dapat diminimalisir. Menggunakan rifampisin dan amlodipine secara bersamaan dapat menimbulkan interaksi obat tingkat major, dimana pada interaksi obat tingkat major efek yang ditimbulkan akibat interaksi obat yaitu sangat signifikan secara klinis. Dimana rifampisin dapat mengurangi kadar amlodipin dalam darah, yang dapat membuat pengobatan hipertensi menjadi tidak efektif. Untuk penanganan

interaksi kedua obat dapat dilakukan dengan cara menghindari kombinasi obat ini atau menggunakan obat alternatif agar pengobatan dapat berjalan efektif, jika kedua obat memang harus digunakan maka diperlukan penyesuaian dosis dan pemantauan yang ketat agar pengobatan dapat berjalan dengan aman. OAT rifampisin dengan nevirapin merupakan interaksi obat tingkat major, dimana nevirapin mempengaruhi tingkat rifampisin, namun rifampisin mengurangi tingkat nevirapin secara ringan. Penanganan yang dapat dilakukan yaitu penggunaan rifampisin bersamaan dengan nevirapine tidak disarankan, dan rifabutin dapat dipertimbangkan sebagai obat alternatif dengan pemantauan ketat efek samping. Tetapi jika kombinasi harus digunakan, maka nevirapin digunakan pada dosis standar dan dilakukan pemantauan (David, 2009).

Interaksi rifampisin dengan omeprazole merupakan interaksi tingkat moderate dikarenakan efek yang dihasilkan dari hasil interaksi kedua obat cukup signifikan yaitu rifampisin dapat menurunkan efek omeprazole. Manajemen yang dapat dilakukan untuk menghindari efek interaksi tersebut adalah dengan menghindari penggunaan bersamaan kedua obat tersebut atau dapat menggunakan obat alternatif. Diperlukan penyesuaian dosis untuk menggunakan kedua obat dengan aman dan pantau dengan seksama penggunaan bersamaan kedua obat tersebut. Isoniazid akan meningkatkan efek omeprazole jika kedua obat ini diberikan bersamaan dengan mekanisme mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP2C19, sehingga sebaiknya hindari kombinasi obat ini secara bersamaan atau dapat menggunakan alternatif obat lain (Bexter, 2008).

Isoniazid dengan vitamin B6 merupakan interaksi obat tingkat minor karena memberikan efek

minimal yang signifikan secara klinis yaitu isoniazid hanya kadar piridoksin dengan mekanisme yang belum diketahui secara pasti. Penanganan yang dapat dilakukan yaitu jika dosis INH >10 mg/kg/hari, tambahkan 50-100 mg piridoksin/hari. Isoniazid diberikan bersamaan dengan vitamin B6 dapat menimbulkan polineuritis yaitu radang saraf dengan gejala kejang dan gangguan penglihatan. Penyebabnya adalah persaingan dengan piridoksin yang rumus kimianya mirip dengan isoniazid. Untuk menghindari reaksi toksis ini biasanya diberikan piridoksin 10 mg sehari dan vitamin B1 100 mg. Isoniazid dan obat golongan kortikosteroid seperti metilprednisolon dan deksametason jika diberikan bersamaan akan menghasilkan efek konsentrasi serum isoniazid dapat dikurangi oleh obat golongan kortikosteroid. Walaupun efek isoniazid dapat dikurangi oleh obat golongan kortikosteroid, namun tindakan pencegahan khusus tidak dianggap perlu (Baxter, 2008).

KESIMPULAN

Karakteristik pasien yang menderita penyakit tuberkulosis di RSUD X Jakarta didominasi oleh laki-laki, yaitu sebesar 60,5%. Pasien berusia 46-55 tahun merupakan usia yang paling banyak menderita tuberkulosis (37,8%). Jumlah pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat anti di instalasi rawat inap RSUD X Jakarta adalah 98,9%. Potensi interaksi farmakokinetik terjadi sebanyak 696 kejadian (52,3%), interaksi farmakodinamik 1 kejadian (0,1%) dan dengan mekanisme yang tidak diketahui sebanyak 638 kejadian (47,6%). Sedangkan dari level signifikansi, interaksi obat tingkat mayor terjadi sebanyak 209 kejadian (15,7%), tingkat moderate sebanyak 831 kejadian (62,2%) dan tingkat minor sebanyak 222 kejadian (16,7%).

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, W. & Yunanto, W.S. (2012). Pola Peresepan Obat Dispepsia dan Kombinasinya pada Pasien Dewasa Rawat Inap di Rumah Sakit Islam Yogyakarta Persaudaraan Djamaah Haji PDHI 2012. *CERATA Journal Of Pharmacy Science*, 18- 23.
- AphA. (2012). *Drug Information Handbook with International Trade Names Index*. Edisi ke-21. Ohio: Lexicomp
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar 2013*. (Riset Terpublikasi). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia halaman 69-71.
- Baxter, Editor. (2008). *Stockley's Drug Interactions. Eighth Edition*. London: Pharmaceutical Press halaman 2, 9-11.
- David S. Tatro. (2009). *Drug Interaction Facts. Fact and Comparisons* Publishing Group. USA
- Debby, Maria Jessica Cynthia. (2015). *Evaluasi Drug Related Problems (DRPs) Obat Anti-peptik pada Pasien dengan Peptic Ulcer Disease (PUD) Non Spesifik Sekunder Rawat Inap RSUP DR. Sardjito Yogyakarta* (Skripsi Publikasi) halaman 39-40.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. (2011). *Pedoman Pengendalian Nasional Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia halaman 1.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. (2005). *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Tuberkulosis*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI 2.halaman 12-14, 24-25, 27, 32, 60.
- Drug Interaction Checker* (www.drugs.com/drug_interactions).
- Fita Rahmawati, Rini Handayani, Vivi Gosal. (2006). Kajian Retrospektif Interaksi Obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(4), 177-183.
- Istiantoro, Yati. (2007). *Tuberkulostatik dan Leprostatik*. Dalam Buku: Sulistia Gan Gunawan, Rianto Setiabudy, Nafriadi, Elysabeth, Editor. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI halaman 613-620, 625.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI halaman 21.
- Lindblad, Artz, Pieper, Sloane, Hajjar, Ruby, Schmader, Hanlon. (2005). Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. *Ann Pharmacother*, 39(3), 412-417.
- Nasution, Sheba Denisica. (2015). Malnutrisi dan Anemia Pada Penderita Tuberkulosis Paru. *Majority*, 4(8), 29-36.
- Panjaitan, Freddy. (2012). *Karakteristik Penderita Tuberkulosis Paru Dewasa Rawat Inap di Rumah Sakit Umum dr. Soedarso Pontianak Periode September - November 2010* (Naskah Publikasi) Potianak : Universitas Tanjungpura.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. (2006). *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia* halaman 28.
- Pratiwi, Agustina Eka. 2016. Skripsi: *Pola Penggunaan dan Potensi Interaksi Obat pada Pasien Dewasa Rawat Inap di RSUD Kota Depok Periode Januari-Desember 2015*.
- Setiawati. (2007). *Interaksi Obat*. Dalam Buku: Sulistia Gan Gunawan, Rianto Setiabudy, Nafriadi, Elysabeth, Editor. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI halaman 862-874.
- Suharti. (2007). *Insulin dan Antidiabetik Oral*. Dalam Buku: Sulistia Gan Gunawan, Rianto Setiabudy, Nafriadi, Elysabeth, Editor.

Farmakologi dan Terapi Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI halaman 485.

- Syamsudin. (2011). *Interaksi Obat: Konsep Dasar dan Klinis*. Jakarta: UI Press halaman 1-2, 9
- Tatro, Editor. (2009). *Drug Interaction Facts. Fifth Edition*. United States of America: Wolters Kluwer Company halaman 1, 9, 10, 11.
- W.-Y. Niu, Y.-G. Wan. (2013). The Diagnostic Value of Serum Procalcitonin, IL-10 and C-reactive Protein in Community Acquired Pneumonia and TB. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17, 3329-3333.
- Wulandari, Dyah Retno; Sugiri, Yani Jane. (2013). Diabetes Melitus dan Permasalahannya pada Infeksi Tuberkulosis. *J Respir Indo*, 33(2), 126-134.