

Potensi Interaksi Obat di Ruang Rawat Intensif: Sebuah Studi Observasional di Salah Satu Rumah Sakit Kota Bandung

Ivan S. Pradipta^{1,2}, Dimo Pratama³, Hanifahzin Khatami³, Julisiana Sanggелorang⁴

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Kelompok Penelitian Studi Penggunaan Obat dan Farmakoepidemiologi, Pusat Unggulan IPTEK Perguruan Tinggi Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ³Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ⁴Instalasi Farmasi Rumah Sakit, Bandung, Indonesia

Abstrak

Ruang rawat intensif atau *Intensive Care Unit* (ICU) rumah sakit berperan dalam menangani pasien yang membutuhkan penanganan intensif. Perlunya intervensi pasien yang komprehensif dan cepat berpotensi menyebabkan kejadian interaksi obat dengan obat yang dapat menyebabkan reaksi obat yang tidak dikehendaki. Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan potensi kejadian interaksi antara obat dengan obat yang digunakan di ruang ICU salah satu rumah sakit di Kota Bandung. Studi observasional deskriptif ini dilakukan di salah satu rumah sakit Kota Bandung pada bulan Maret 2021. Penggunaan obat di ruang ICU diamati melalui laporan penggunaan obat ruang ICU rumah sakit dan potensi kejadian interaksi obat dengan obat diidentifikasi melalui instrumen *software drug interaction checker*. Proses validasi dilakukan dengan menganalisis hasil interaksi dengan literatur interaksi obat dan instrumen *drug interaction checker* lainnya. Terdapat 21 jenis obat yang paling sering digunakan di lokasi penelitian. Analisis dengan menggunakan instrumen dan literatur interaksi obat menunjukkan terdapat 22 pasangan interaksi obat dengan obat yang berpotensi terjadi. Interaksi obat tersebut meliputi tiga interaksi obat dengan tingkat keparahan mayor, yaitu interaksi obat deksametason-levofloksasin; fenitoin-nikardipin; fenitoin-nimodipin, sedangkan sisanya merupakan interaksi obat dengan tingkat keparahan moderat. Potensi interaksi obat dengan obat yang terjadi umumnya berdampak pada tekanan darah dan sistem saraf. Tingginya potensi kejadian interaksi obat dengan obat perlu menjadi perhatian bagi para tenaga kesehatan dalam pemilihan obat di ICU. Studi lanjutan diperlukan untuk menganalisis potensi penggunaan obat lainnya yang dapat menekan efek interaksi obat sehingga diharapkan dapat mencegah terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki di ICU.

Kata kunci: *Drug related problems*, ICU, interaksi obat-obat

Potential Drug-Drug Interaction in the Intensive Care Unit: An Observational Study at a Hospital in Bandung

Abstract

The hospital's Intensive Care Unit (ICU) is at the forefront of treating emergency patients requiring intensive care. The comprehensive, fast, and accurate medication in the unit causes the incidence of drug-drug interactions (DDI's) and can lead to therapeutic failures in patients. Therefore, this study aimed to describe potential (DDIs) in the ICU of a hospital in Bandung. A descriptive observational study was performed in a hospital in Bandung from 1st to 31st March 2021. The drug use report observed the use of medics in the ICU. Furthermore, the potential DDI's were identified using a drug interaction checker. It was validated using the textbook and another reputable checker. There are twenty-one types of drugs commonly used in the study setting, and the analysis showed twenty-two potential DDI's. The interaction consists of three significant DDI's, including dexamethasone-levofloxacin, phenytoin-nicardipine, and phenytoin-nimodipine, while the others are moderate. The majority of them generally affect the blood pressure and nervous system. Health care providers should observe the high incidence of DDI's when selecting and monitoring drugs in the ICU. Further study is needed to explore the potential of other drugs that can minimize the interaction effect. Therefore, it is expected to improve ICU patients' safety in adverse drug reaction situations.

Keywords: Drug-drug interactions, drug-related problems, ICU

Korespondensi: apt. Ivan S. Pradipta, M.Sc., Ph.D., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* ivanpradipta@unpad.ac.id

Naskah diterima: 1 Agustus 2021, Diterima untuk diterbitkan: 3 Maret 2022, Diterbitkan: 30 Maret 2022

Pendahuluan

Ruang rawat intensif (*Intensive Care Unit/ICU*) merupakan salah satu unit pelayanan di rumah sakit yang memberikan penanganan medis untuk pasien dengan penyakit, trauma, atau komplikasi yang mengancam jiwa. Selain peralatan-peralatan yang menunjang kestabilan kondisi pasien, pada ruang ICU juga digunakan sejumlah obat-obatan yang umumnya diberikan melalui rute parenteral. Selain itu, penanganan yang cepat dan tepat diperlukan dalam penanganan pasien di ICU. Atas dasar tersebut, pasien ICU memiliki kerentanan yang tinggi terhadap terjadinya permasalahan dalam penggunaan obat (*drug related problems/DRPs*). DRPs merupakan permasalahan penggunaan obat yang berkaitan dengan kejadian ketidaktepatan penggunaan obat yang mencakup kesalahan dalam proses persepan, *dispensing* atau pemberian obat, dan reaksi obat yang tidak dikehendaki. Reaksi obat yang tidak dikehendaki dapat terjadi akibat adanya interaksi obat dengan obat.

Interaksi obat dengan obat merupakan terjadinya perubahan pada kerja atau efek suatu obat akibat penggunaannya bersamaan dengan obat lain. Adanya interaksi tersebut dapat menyebabkan pemberian obat menjadi kurang efektif, menimbulkan efek samping, atau meningkatkan kerja obat,¹ sehingga dapat menimbulkan respons yang merugikan pasien.² Interaksi obat dengan obat merupakan salah satu kejadian DRPs yang berpotensi terjadi di ruang ICU. Hal ini disebabkan oleh penggunaan berbagai jenis obat akibat kegawatdaruratan dan kompleksitas penyakit yang dialami pasien, seperti adanya disfungsi organ dan kompleksitas farmakoterapi.³

Tingginya prevalensi kejadian interaksi obat di ICU telah dilaporkan pada studi sebelumnya di sebuah rumah sakit di Brazil. Hasil studi tersebut menunjukkan adanya 405 pasangan obat dengan potensi interaksi obat yang bersifat moderat (74%) dan mayor

(67%).⁴ Akan tetapi, studi tersebut tidak merepresentasikan gambaran dan karakteristik umum penggunaan obat di rumah sakit di Indonesia, khususnya di Kota Bandung. Hal ini mendorong diperlukannya studi yang mengkaji potensi interaksi obat di ruang ICU *setting* rumah sakit di Indonesia. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk mendeskripsikan potensi kejadian interaksi obat dengan obat di ruang ICU salah satu rumah sakit di Kota Bandung. Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai potensi kejadian interaksi obat di ruang ICU berdasarkan karakteristik penggunaan obat di rumah sakit di Indonesia, dan dapat dijadikan pengetahuan dan kesadaran bersama baik bagi tenaga kesehatan di rumah sakit tempat penelitian maupun rumah sakit lainnya dalam rangka mencegah terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki (*adverse drug reaction*), penurunan efektivitas terapi, dan kejadian toksisitas obat di ruang ICU.⁵

Metode

Studi observasional deskriptif dilakukan di sebuah rumah sakit di Kota Bandung dengan jumlah tempat tidur sebanyak 228 buah. Pengamatan penggunaan obat di ruang ICU dilakukan pada tanggal 1 hingga 31 Maret 2021 melalui data penggunaan obat yang tersedia di instalasi farmasi rumah sakit.

Data penggunaan obat yang diperoleh dianalisis terhadap potensi terjadinya kejadian interaksi obat dengan obat menggunakan instrumen analisis *drug interaction checker* yang tersedia di situs <https://www.drugs.com/>. Berdasarkan hasil analisis tersebut, dilakukan pengklasifikasian level dampak keparahan. Selanjutnya, untuk meningkatkan validitas informasi yang dihasilkan dari instrumen tersebut, konfirmasi informasi dilakukan menggunakan instrumen penilaian interaksi obat lainnya, yaitu *Medscsape Interaction Checker* yang tersedia di situs <https://www.>

medscape.com/ dan literatur *Stockley's Drug Interactions Handbook*.⁶ Pemilihan *drug interaction checker* yang bersumber dari *website Drugs.com* didasarkan pada reputasi instrumen tersebut yang mendasarkan pada penyedia informasi obat berreputasi, seperti *Cerner Multum, Micromedex and American Society of Health-System Pharmacists*. Meski pengumpulan data dilakukan terhadap data penggunaan obat, studi ini tetap dilakukan dengan prinsip etik penelitian berdasarkan deklarasi Helsinki.

Hasil

Studi observasional yang dilakukan mengidentifikasi 21 jenis obat yang paling sering digunakan di ICU. Obat-obatan tersebut dikelompokkan ke dalam 13 golongan obat dengan target kerja berbeda-beda yang dapat saling berinteraksi secara farmakokinetik atau farmakodinamik. Penggolongan obat tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Dengan menggunakan instrumen *drug interaction checker* pada *website* <https://www.drugs.com/>, analisis terhadap 21 jenis obat tersebut menunjukkan adanya 34 pasang obat yang berpotensi saling berinteraksi. Tiga di antaranya merupakan interaksi dengan level keparahan mayor, yaitu interaksi deksametason-levofloksasin, fenitoin-nikardipin, dan fenitoin-nimodipin, sedangkan sisanya berpotensi interaksi dengan level keparahan moderat, yaitu kaptopril-morfin; kaptopril-furosemid; kaptopril-manitol; morfin-furosemid; morfin-fenitoin; morfin-midazolam; nikardipin-deksametason; nikardipin-ketorolak; nikardipin-morfin; nimodipin-furosemid; nimodipin-ketorolak; nimodipin-midazolam; nimodipin-morfin; omeprazol-furosemid; omeprazol-fenitoin, omeprazol-midazolam; ketorolak-levofloksasin; ketorolak-furosemid; ketorolak-kaptopril; ketorolak-fenitoin; fenitoin-parasetamol; fenitoin-ranitidin; fenitoin-metronidazol;

Tabel 1 Daftar Obat-Obatan yang Paling Sering Digunakan di ICU Salah Satu Rumah Sakit di Kota Bandung

No.	Nama Obat	Rute Pemberian
Analgesik Narkotik		
1	Morfin	Injeksi
Analgesik Non-Narkotik		
2	Ketorolak 30 mg	Injeksi
3	Parasetamol	Infus
Obat yang Memengaruhi Koagulasi		
4	Asam Traneksamat 500 mg	Injeksi
Antimikroba		
5	Seftriakson	Injeksi
6	Levofloksasin	Infus
7	Meropenem 1g	Injeksi
8	Metronidazol 500 mg	Infus
Neuroprotektor		
9	Citicoline 125 mg	Injeksi
Kortikosteroid		
10	Deksametason	Injeksi
Obat Inotropik		
11	Dobutamin	Injeksi
Diuretik		
12	Furosemid	Injeksi
13	Manitol	Infus
Obat untuk Sedasi		
14	Midazolam 15 mg	Injeksi
Antiseizure		
15	Fenitoin	Injeksi
Vasodilator		
16	Kaptopril 25 mg	Oral
17	Nikardipin 10 mg	Injeksi
18	Nimodipin	Oral
Vasopresor		
19	Norepinephrine Bitartrate	Injeksi
Obat Antiulcer		
20	Omeprazol	Injeksi
21	Ranitidin	Injeksi

deksametason-kaptopril; deksametason-furosemid; deksametason-fenitoin; deksametason-ketorolak; seftriakson-furosemid; midazolam-furosemid; midazolam-fenitoin; midazolam-ranitidin.

Dari hasil analisis tersebut, dilakukan verifikasi lanjutan menggunakan literatur lain, yaitu *Medscape Interaction Checker* dan *Stockley's Drug Interactions Handbook*.⁶ Hasilnya, diperoleh 22 pasangan interaksi obat yang meliputi 3 pasangan interaksi dengan tingkat keparahan mayor (deksametason-levofloksasin; fenitoin-nikardipin; fenitoin-nimodipin) dan sisanya interaksi dengan tingkat keparahan moderat (kaptopril-morfin; kaptopril-furosemid; morfin-midazolam; nikardipin-deksametason; nimodipin-morfin; omeprazol-fenitoin; omeprazol-midazolam; ketorolak-levofloksasin; ketorolak-furosemid; ketorolak-kaptopril; fenitoin-parasetamol; fenitoin-ranitidin; fenitoin-metronidazol; deksametason-furosemid; deksametason-fenitoin; deksametason-ketorolak; seftriakson-furosemid; midazolam-fenitoin; midazolam-ranitidin). Potensi interaksi obat dengan obat yang terjadi di tempat dan pada periode penelitian dapat dilihat pada Tabel 2.

Pembahasan

Hasil identifikasi terhadap mekanisme interaksi obat-obat yang terjadi menunjukkan bahwa mekanisme interaksi terjadi baik secara farmakokinetik maupun farmakodinamik. Interaksi secara farmakokinetik terjadi apabila suatu obat memengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat lainnya,⁶ sedangkan interaksi secara farmakodinamik terjadi ketika interaksi tersebut mengakibatkan adanya efek aditif (sinergis) atau antagonis (berlawanan) pada salah satu obat akibat penggunaan obat lain secara bersamaan.⁷

Interaksi obat-obat potensial yang teridentifikasi memiliki efek pada penurunan tekanan darah berasal dari golongan obat yang diketahui memiliki efek antihipertensi, seperti *calcium channel blocker* (nimodipin, nikardipin), *angiotensin-converting enzyme* (ACE) *inhibitor* (kaptopril), dan diuretik (furosemid). Interaksi obat-obatan golongan

tersebut dengan obat-obat lainnya berpotensi menimbulkan penurunan tekanan darah (hipotensi) yang lebih besar akibat efek aditif yang ditimbulkan dari pemakaian kedua obat yang sama-sama memiliki efek antihipertensi.⁶ Kejadian interaksi ini berpotensi terjadi pada penggunaan kedua obat antihipertensi yang digunakan bersamaan ataupun kombinasi golongan obat antihipertensi dengan obat yang bersifat menekan sistem saraf pusat seperti obat golongan opioid (contoh: morfin) dan benzodiazepin (contoh: midazolam), dan obat-obat golongan anti-inflamasi non-steroid (contoh: ketorolak). Opioid, benzodiazepin, dan anti-inflamasi non-steroid menghasilkan efek hipotensif melalui mekanisme interaksi farmakodinamik, yaitu adanya efek aditif yang dihasilkan dari penggunaan kombinasi kedua obat dari golongan tersebut yang sama-sama memiliki efek hipotensif.⁸ Pada obat-obatan golongan yang mendepresi sistem saraf pusat, seperti golongan opioid dan benzodiazepin, dapat menimbulkan penurunan tekanan darah karena kedua golongan obat tersebut dapat menurunkan resistensi perifer.⁹ Obat-obatan anti-inflamasi nonsteroid menimbulkan efek hipotensif melalui penghambatan sintesis prostasiklin dan prostanoid lainnya yang berfungsi memberikan efek vasodilatasi pada pembuluh darah sehingga penggunaan anti-inflamasi nonsteroid seperti ketorolak akan melawan efek antihipertensi dari kaptopril.¹⁰

Sistem saraf juga merupakan bagian dari sistem tubuh yang banyak mendapatkan efek dari interaksi obat-obat potensial yang dikaji pada tinjauan ini. Obat-obatan yang banyak menimbulkan efek interaksi pada sistem saraf terutama diakibatkan oleh obat-obatan yang memengaruhi sistem saraf pusat seperti benzodiazepin (misalnya, midazolam) dan *antiseizure* (fenitoin) yang digunakan bersamaan dengan golongan obat lainnya. Penggunaan kedua obat yang sama-sama memengaruhi mendepresi sistem saraf pusat seperti morfin dan midazolam dapat menimbulkan efek aditif

Tabel 2 Interaksi Obat dengan Obat yang Berpotensi Terjadi di Tempat Penelitian Berlangsung

No.	Kombinasi Obat yang Berinteraksi		Jenis Interaksi	Mekanisme Interaksi	Efek Interaksi	Sistem/Fungsi Tubuh yang Dipengaruhi
Interaksi Mayor						
1	Deksametason	Levofloksasin	Farmakodinamik	Penggunaan bersamaan kortikosteroid dan fluorokuinolon dapat memediasi risiko tendinitis dan ruptur tendon ¹³	Kerusakan tendon	Sistem muskuloskeletal
2	Fenitoin	Nikardipin	Farmakokinetik	Fenitoin menginduksi kerja enzim CYP3A4 yang memetabolisme nikardipin sehingga penggunaan keduanya secara bersamaan akan menurunkan kadar nikardipin serum ¹⁴	Penurunan efektivitas nikardipin	Tekanan darah (penurunan <i>outcome</i> klinis)
3	Fenitoin	Nimodipin	Farmakokinetik	Penggunaan kedua obat ini bersamaan akan menurunkan kadar nimodipin serum karena fenitoin menginduksi keja enzim CYP3A4 yang memetabolisme nimodipin ¹⁵	Penurunan efektivitas nimodipin	Tekanan darah (penurunan <i>outcome</i> klinis)
Interaksi Sedang						
4	Kaptopril	Morfin	Farmakodinamik	Kaptopril dan morfin yang digunakan bersamaan, memiliki efek aditif terhadap penurunan tekanan darah ⁸	Hipotensi	Tekanan darah (efek samping)
5	Kaptopril	Furosemid	Farmakodinamik	Penggunaan diuretik dan obat golongan ACEI secara bersamaan akan menimbulkan efek aditif pada penurunan tekanan darah dan hipovolemia ¹⁶	Hipotensi, insufisiensi ginjal	Tekanan darah (efek samping), fungsi ginjal
6	Morfin	Midazolam	Farmakodinamik	Penggunaan keduanya secara bersamaan menimbulkan efek aditif terhadap depresi sistem saraf pusat ⁶	Peningkatan sedasi	Sistem saraf (efek samping)
7	Nikardipin	Deksametason	Farmakokinetik	1. Deksametason dapat menurunkan kadar nikardipin serum dengan menginduksi enzim CYP3A4 2. Nikardipin dapat meningkatkan kadar deksametason melalui penghambatan aktivitas efluks oleh tansporter P-glikoprotein ⁸	Penurunan efektivitas nikardipin, peningkatan efek samping deksametason	Tekanan darah (penurunan <i>outcome</i> klinis)

Keterangan: ACEI=Angiotensin-converting-enzyme inhibitors

Tabel 2 (Lanjutan) Interaksi Obat dengan Obat yang Berpotensi Terjadi di Tempat Penelitian Berlangsung

No.	Kombinasi Obat yang Berinteraksi		Jenis Interaksi	Mekanisme Interaksi	Efek Interaksi	Sistem/Fungsi Tubuh yang Dipengaruhi
8	Nimodipin	Morfin	Farmakodinamik	Penggunaan nimodipin secara bersamaan dengan morfin mempotensiasi efek analgesik dari morfin ¹⁷	Peningkatan efek analgesik morfin	Peningkatan <i>outcome</i> klinis
9	Omeprazol	Fenitoin	Farmakokinetik	Omeprazol dapat meningkatkan kadar fenitoin serum melalui inhibisi enzim CYP2C9/10 ¹⁸	Peningkatan toksisitas fenitoin, penurunan efektivitas omeprazol	Sistem saraf, penurunan <i>outcome</i> klinis
10	Omeprazol	Midazolam	Farmakokinetik	Omeprazol dapat meningkatkan efek farmakologi serta kadar benzodiazepin dalam plasma melalui mekanisme inhibisi enzim CYP3A4 pada hati ⁶	Peningkatan efek midazolam (benzodiazepin)	Sistem saraf (efek samping)
11	Ketorolak	Levofloksasin	Farmakodinamik	Cincin piperazin pada struktur levofloksasin dapat menghambat pengikatan GABA dengan reseptornya di otak dan NSAID bersifat aditif terhadap efek ini ⁶	Stimulasi impuls di sistem saraf pusat (<i>seizure</i>)	Sistem saraf (efek samping)
12	Ketorolak	Furosemid	Farmakodinamik	NSAID menghambat sintesis prostaglandin yang berfungsi untuk mempertahankan perfusi pada saat kondisi dehidrasi sehingga penggunaannya bersama diuretik akan menurunkan fungsi ginjal ¹⁹	Insufisiensi ginjal	Fungsi ginjal
13	Ketorolak	Kaptopril	Farmakodinamik	Ketorolak akan menghambat sintesis prostasiklin dan prostanoid lainnya yang berfungsi dalam memberikan efek vasodilatasi pada pembuluh darah sehingga penggunaan ketorolak akan melawan efek antihipertensi dari kaptopril ¹⁹	Penurunan efektivitas kaptopril	Tekanan darah (penurunan <i>outcome</i> klinis)
14	Fenitoin	Parasetamol	Farmakokinetik	Fenitoin dapat menghambat glukuronidasi metabolit parasetamol yang bersifat hepatotoksik sehingga dapat menyebabkan peningkatan risiko hepatotoksitas ²⁰	Hepatotoksitas	Fungsi hati
15	Fenitoin	Ranitidin	Farmakodinamik	Penggunaan ranitidin dan fenitoin bersamaan dapat meningkatkan toksisitas fenitoin ⁶	Peningkatan toksisitas fenitoin	Sistem saraf

Keterangan: GABA=*Gamma-aminobutyric acid*, NSAID=*Non-steroidal anti-inflammatory drugs*

Tabel 2 (Lanjutan) Interaksi Obat dengan Obat yang Berpotensi Terjadi di Tempat Penelitian Berlangsung

No.	Kombinasi Obat yang Berinteraksi		Jenis Interaksi	Mekanisme Interaksi	Efek Interaksi	Sistem/Fungsi Tubuh yang Dipengaruhi
16	Fenitoin	Metronidazol	Farmakokinetik	Metronidazol dapat menghambat kerja enzim CYP2C9 dalam memetabolisme fenitoin sehingga kadar fenitoin serum meningkat dan waktu paruhnya menjadi lebih panjang ²¹	Peningkatan toksisitas fenitoin	Sistem saraf
17	Deksametason	Furosemid	Farmakodinamik	Penggunaan bersamaan keduanya akan menyebabkan efek aditif pada penurunan kadar kalium plasma akibat adanya efek mineralkortikoid dari deksametason serta furosemid yang mengakibatkan ekskresi kalium ²²	Hipokalemia	Keseimbangan elektrolit
18	Deksametason	Fenitoin	Farmakokinetik	Fenitoin dapat menginduksi kerja enzim CYP3A4 yang memetabolisme kortikosteroid sehingga klirens deksametason meningkat dan terjadi penurunan waktu paruhnya ²³	Penurunan efektivitas deksametason	Penurunan <i>outcome</i> klinis
19	Deksametason	Ketorolak	Farmakodinamik	Penggunaan kortikosteroid dan NSAID secara bersamaan akan meningkatkan potensi toksisitas gastrointestinal yang serius ⁶	Inflamasi, perdarahan, ulserasi, perforasi gastrointestinal	Sistem gastrointestinal (efek samping)
20	Seftriakson	Furosemid	Farmakokinetik	Furosemid dapat menurunkan klirens antibiotik golongan sefalosporin dan penggunaan bersamaan sefalosporin dan furosemid akan menimbulkan efek sinergis terhadap nefrotoksitas ²⁴	Peningkatan risiko nefrotoksik	Fungsi ginjal (efek samping)
21	Midazolam	Fenitoin	Farmakokinetik	Fenitoin dapat menurunkan kadar benzodiazepin plasma melalui induksi metabolisme oleh enzim mikrosomal di hati ⁶	Penurunan efektivitas midazolam	Penurunan <i>outcome</i> klinis
22	Midazolam	Ranitidin	Farmakokinetik	Ranitidin dapat meningkatkan bioavailabilitas midazolam ⁶	Peningkatan efek sedasi	Sistem saraf

pada efek sedasi yang ditimbulkan.³

Selain berpengaruh terhadap tekanan darah dan sistem saraf, tinjauan interaksi ini juga menunjukkan efek terhadap fungsi ginjal, keseimbangan elektrolit, fungsi hati, sistem gastrointestinal, dan sistem muskuloskeletal. Obat yang memengaruhi fungsi ginjal serta keseimbangan elektrolit sebagai dampak interaksi obat-obat pada tinjauan interaksi ini, yaitu furosemid yang merupakan golongan *loop diuretic*. Furosemid yang digunakan bersamaan dengan obat lainnya dapat menghasilkan efek peningkatan terhadap sifat nefrotoksitasnya dan risiko hipokalemia. Parasetamol menjadi satu-satunya obat yang berdampak pada fungsi hati saat berinteraksi dengan obat lainnya pada tinjauan interaksi ini. Adapun penggunaan deksametason dan ketorolak secara bersamaan akan berdampak pada sistem gastrointestinal, yaitu dapat meningkatkan risiko terjadinya inflamasi, ulserasi, hingga perdarahan pada saluran cerna.¹¹ Selain itu pula, pada tinjauan interaksi ini, secara spesifik terdapat levofloksasin yang merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang dapat menyebabkan ruptur pada tendon ketika berinteraksi dengan kortikosteroid.

Fenitoin, sebagai salah satu obat yang ditinjau, memiliki cukup banyak interaksi dengan obat-obatan lainnya, baik secara farmakokinetik maupun farmakodinamik. Secara farmakokinetik, fenitoin menginduksi kerja enzim CYP3A4 yang memetabolisme banyak jenis obat-obatan sehingga obat-obatan yang diberikan bersamaan dengan fenitoin akan mengalami penurunan efektivitasnya karena kadarnya dalam serum menjadi turun. Selain itu, sebaliknya efek fenitoin juga dapat dipengaruhi oleh keberadaan obat lainnya melalui mekanisme inhibisi enzim sitokrom pemetabolisme fenitoin, yaitu CYP2C9 yang menyebabkan toksisitas fenitoin menjadi meningkat.

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini, antara lain: 1) Penelitian ini

hanya berfokus pada interaksi obat dengan obat saja, sehingga potensi terjadinya interaksi antara obat dengan selain obat tidak termasuk dalam pengamatan studi ini; 2) Penelitian ini hanya berfokus pada potensi terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki atas interaksi obat dengan obat, sehingga kejadian faktual reaksi obat yang tidak dikehendaki yang dihasilkan dari kejadian interaksi tersebut perlu ditelusuri melalui studi lanjutan.

Meski diketahui terdapat beragam potensi interaksi yang muncul, beberapa opsi tindakan yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki akibat interaksi obat antara lain: 1) Menghindari penggunaan keseluruhan kombinasi; 2) Melakukan penyesuaian dosis; 3) Memberikan jarak waktu pemberian obat untuk menghindari terjadinya interaksi; 4) Melakukan *monitoring* ketat terhadap potensi terjadinya dampak dari interaksi obat; dan 5) Menginformasikan kepada pasien terkait faktor risiko potensi munculnya reaksi obat yang tidak dikehendaki akibat interaksi obat.¹² Untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap potensi terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki akibat interaksi obat, *monitoring* penggunaan obat dapat dilakukan terhadap sistem tubuh yang terpengaruh akibat adanya kejadian interaksi obat (Tabel 2).

Simpulan

Terdapat 22 interaksi obat-obat yang berpotensi terjadi pada pemakaian obat yang sering digunakan di ruang ICU salah satu rumah sakit di Kota Bandung. Tiga di antaranya, yaitu deksametason-levofloksasin, fenitoin-nikardipin, dan fenitoin-nimodipin, bersifat mayor sehingga memiliki risiko yang besar terhadap keselamatan pasien ICU. Hal tersebut dapat menjadi perhatian baik dokter, perawat, maupun apoteker dalam melakukan pemilihan dan *monitoring* obat di ruang ICU. Untuk mencegah terjadinya reaksi obat

yang tidak dikehendaki, *monitoring* terhadap fungsi sistem *musculoskeletal* dapat dilakukan untuk meninjau potensi interaksi dexametason-levofloksasin, dan *monitoring* ketercapaian target tekanan darah dapat dilakukan untuk meninjau potensi interaksi fenitoin-nikardipin dan fenitoin-nimodipin. Studi lanjutan dapat dilakukan untuk menelusuri potensi penggunaan obat lainnya yang dapat menekan terjadinya efek interaksi obat dan perlunya analisis terhadap potensi interaksi obat dengan hal lainnya selain obat di ruang ICU. Dengan demikian, diharapkan tingkat keselamatan pasien ICU yang mengalami reaksi obat yang tidak dikehendaki akan semakin meningkat.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan studi, kepenulisan, maupun publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. U.S. Food and Drug Administration. Drug interactions: What you should know [Diakses pada: 10 April 2021]. Tersedia dari: www.fda.gov.
2. Korucu FC, Senyigit E, Köstek O, Demircan NC, Erdogan B, Uzunoglu S, et al. A retrospective study on potential drug interactions: A single center experience. *J Oncol Sci*. 2018;4(2):80–4. doi: 10.1016/j.jons.2018.06.001
3. Reis AMM, Cassiani SHDB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6):625–32. doi: 10.1007/s00228-010-0987-y
4. Reis AMM, Cassiani SH de B. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;66(1):9–15. doi: 10.1590/s1807-59322011000100003
5. Kurniawati F, Yasin NM, Dina A, Atana S, Hakim SN, et al. Kajian adverse drug reactions terkait interaksi obat di Bangsal Rawat Inap Rumah Sakit Akademik UGM. *J Manag Pharm Pract*. 2020;10(4): 297–308. doi: 10.22146/jmpf.60228
6. Baxter K. Stockley's drug interactions: A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. *Choice Rev Online*. 2010; 48(03):48–1222. doi: 10.5860/choice.48-1222
7. Diksis N, Melaku T, Assefa D. Potential drug-drug interactions and associated factors among hospitalized cardiac patients at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119857353. doi: 10.1177/2050312119857353
8. Medscape. Drug interaction checker [Diakses pada: 10 April 2021]. Tersedia dari: www.medscape.com.
9. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
10. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: A descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014; 28(2):230–5. doi: 10.1111/fcp.12014
11. Al-Azayzih A, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Jarab AS, Kharaba Z, Al-Rifai RH, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs utilization patterns and risk of adverse events due to drug-drug interactions

- among elderly patients: A study from Jordan. *Saudi Pharm J.* 2020;28(4):504–8. doi: 10.1016/j.jsps.2020.03.001
12. Ansari JA. Drug interaction and pharmacist. *J Young Pharm.* 2010;2(3):326–31. doi: 10.4103/0975-1483.66807
13. Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Lode H, Stahlmann R. Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(4):366–74. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.009
14. Maideen NMP. Drug interactions of dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs) involving CYP3A4 enzymes. *Eur J Med.* 2019;7(2):106–113. doi: 10.13187/ejm.2019.2.106
15. Mahmoud SH, Ji X, Isse FA. Nimodipine pharmacokinetic variability in various patient populations. *Drugs R D.* 2020;20(4):307–18. doi: 10.1007/s40268-020-00322-3
16. Sari SP, Darajat AF, Nursanti B. Drug interactions among patients with hypertension taking angiotensin converting enzyme inhibitors in an Indonesian hospital. *Int J Appl Pharm.* 2018;10(Special Issue 1):138–41. doi: 10.22159/ijap.2018.v10s1.29
17. Kumar R, Mehra R, Ray SB. L-type calcium channel blockers, morphine and pain: Newer insights. *Indian J Anaesth.* 2010;54(2):127–31. doi: 10.4103/0019-5049.63652
18. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: An update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–11. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0
19. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: Nested case-control study. *BMJ.* 2013;346(346):e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525
20. Maideen NMP. Drug interactions of acetaminophen (paracetamol) involving CYP and UGT enzymes. *Eur J Med.* 2019;7(1):30–4. doi: 10.13187/ejm.2019.1.30
21. Mohan S, Govila V, Saini A, Verma SC. Prime drug interplay in dental practice. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):ZE07–11. doi: 10.7860/JCDR/2016/16912.7434
22. Wile D. Diuretics: A review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(5):419–31. doi: 10.1258/acb.2011.011281
23. Bénit CP, Vecht CJ. Seizures and cancer: Drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *Neuro-Oncology Pract.* 2016;3(4):245–60. doi: 10.1093/nop/npv038
24. Bhagavathula AS, Berhanie A, Tigistu H, Abraham Y, Getachew Y, Khan TM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions among internal medicine ward in University of Gondar Teaching Hospital, Ethiopia. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014;4(1):S204–8. doi: 10.12980/APJTB.4.2014C1172