

Review Article

**REVIEW INTERAKSI OBAT-OBAT POTENSIAL TERAPI ANTIBIOTIK PADA INFEKSI SALURAN
PERNAFASAN PASIEN ANAK RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT**

Ainaya Rizqiah^{*1}, Amidasari damayanti²

^{1,2}Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya

ABSTRACT

Drug interaction is a pharmacological or clinical response to the administration of drugs in combination or concurrently that can change the effectiveness of one drug with another drug. These effects can be dangerous if drug interactions lead to increased toxicity or decreased therapeutic effectiveness of a drug. Antibiotics are a treatment used for pediatric with respiratory infections. Overuse of antibiotics can lead to antimicrobial resistance. The purpose of the literature review study was to determine the types of antibiotic drug interactions and analyze the severity of antibiotic drug interactions in pediatric patients with respiratory tract infections who were hospitalized and carried out using the narrative review method. The results showed that there were interactions between antibiotics with antibiotics and antibiotics with other drugs with moderate and major severity, and there were types of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in pediatric patients with respiratory tract infections.

Keywords: Drug interaction, pediatric, antibiotic, respiratory tract infection, hospitalized

ABSTRAK

Interaksi obat merupakan respon farmakologi atau klinis terhadap pemberian obat secara kombinasi atau bersamaan yang dapat mengubah efektivitas obat satu dengan obat yang lain. Efek tersebut dapat berbahaya apabila interaksi obat menimbulkan peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas terapeutik dalam suatu obat. Antibiotik merupakan pengobatan yang digunakan pada anak-anak dengan infeksi saluran pernafasan. Penggunaan antibiotik yang berlebihan dapat menyebabkan resistensi antimikroba. Tujuan studi literatur review adalah Mengetahui jenis interaksi obat antibiotik dan menganalisis tingkat keparahan interaksi obat antibiotik pada pasien anak dengan infeksi saluran pernafasan yang dirawat di rumah sakit dan dilakukan dengan metode narrative review. Hasil penelitian terdapat interaksi obat antibiotik dengan antibiotik dan antibiotik dengan obat lain dengan tingkat keparahan moderat dan mayor serta terdapat jenis interaksi obat farmakokinetik dan farmakodinamik pada pasien anak dengan infeksi saluran pernafasan.

Kata Kunci: Interaksi obat, anak, antibiotik, infeksi saluran pernafasan, rumah sakit

Corresponding author : Ainayah Rizqiyah, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Hang Tuah. **E-mail :** ainayarizqiah7@gmail.com

PENDAHULUAN

Interaksi obat merupakan respon farmakologi atau klinis terhadap pemberian obat secara kombinasi atau bersamaan yang dapat mengubah efektivitas obat satu dengan obat yang lain. Efek tersebut dapat berbahaya apabila interaksi obat menimbulkan peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas terapeutik dalam suatu obat [1].

Mekanisme interaksi obat terdapat 2 macam, yaitu farmakokinetik dan farmakodinamik. Mekanisme interaksi obat farmakokinetik merupakan pemberian dua obat atau lebih mengakibatkan salah satu obat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat yang lain, sehingga kadar plasma kedua obat bisa meningkat atau menurun dan mengakibatkan terjadinya peningkatan toksisitas atau bahkan mengalami penurunan efektivitas suatu obat [2]. Mekanisme interaksi obat farmakodinamik, bahwa obat-obat yang diberikan saling berinteraksi pada reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologis yang sama sehingga terjadi efek aditif, sinergis, dan antagonis [3].

Terdapat tingkat keparahan interaksi obat yaitu interaksi minor, moderat, dan mayor. Interaksi minor mempunyai efek klinis terbatas yang memungkinkan timbulnya peningkatan keparahan efek samping tetapi tidak membutuhkan perubahan besar dalam terapi. Interaksi moderat dapat menyebabkan eksaserbasi pada kondisi pasien atau membutuhkan perubahan terapi pada pasien. Interaksi mayor kemungkinan dapat mengancam nyawa atau memerlukan intervensi medis untuk mencegah terjadinya ADE [4].

Suatu penelitian melaporkan prevalensi interaksi obat 45,8% dalam penelitian yang melibatkan 384 pasien anak di Ethiopia [5]. Penelitian tentang sebuah studi kohort anak dan remaja di Amerika Serikat menyebutkan terdapat prevalensi interaksi obat sebesar 49,6% meskipun terdapat

perbedaan pada jumlah pasien, studi prevalensi interaksi obat pada populasi anak tetap sebanding [6]. Prevalensi infeksi pada anak menurut RISKESDAS 2018 yaitu ISPA 7,8%, pneumonia 2,1%, TB paru 0,2% [7].

Pasien anak mempunyai fisiologi dan patofisiologi yang berbeda dengan orang dewasa sehingga perlu perhatian khusus untuk pemberian obat baik dari segi dosis maupun jenis-jenis obat, pada peroses pertumbuhan anak-anak mengalami peningkatan massa tubuh, penurunan volume air dalam tubuh, perbedaan kandungan lemak, hal tersebut mempengaruhi proses ADME sehingga, dapat juga mempengaruhi ADME obat yang bisa berpengaruh pada interaksi obat [8].

Farmakokinetik obat pada pasien anak dan orang dewasa berbeda, interaksi obat pada anak membutuhkan lebih banyak perhatian. Perubahan proses ekskresi dan eliminasi dapat memperpanjang waktu paruh obat yang dimetabolisme dan dapat menimbulkan toksisitas [9].

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode review artikel dengan melakukan penelusuran jurnal original artikel pada *PubMed*, *Sinta*, *Science Direct*, *Google Scholar* dengan kata kunci yaitu *potential*, potensial, *drug-drug*, obat, *interactions*, interaksi, antibiotik, *pediatric*, anak, *hospital*, rumah sakit. Jurnal yang digunakan dalam 5 tahun terakhir yaitu 2016-2020 yang dapat diakses *full text*. Jurnal yang diperoleh dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu penerbitan jurnal tahun 2016-2020, Jurnal berbahasa Inggris dan Indonesia, Subyek anak-anak usia 0-18 tahun dengan diagnose infeksi saluran pernafasan, Pasien mendapatkan antibiotik, golongan penisilin, golongan makrolida, golongan aminoglikosida, golongan sefalosporin, dan antimikroba lain (isoniazid, rifampisin, pyrazinamid).

Kriteria eksklusi yaitu: review artikel, Jurnal yang tidak bisa diakses dengan lengkap. Setelah dilakukan pencarian jurnal sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, melakukan evaluasi jurnal untuk mengetahui isi setiap jurnal apakah jurnal tersebut sesuai dengan tujuan review artikel yang akan diteliti.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *review artikel* pada artikel dengan pasien anak rentang usia 0-18 tahun dengan terdiagnosa penyakit saluran pernafasan yang menjalani terapi rawat inap di rumah sakit. Pada penelitian ini terdapat lima artikel yang dipublikasi pada tahun 2016 sampai 2020. Pasien anak tersebut merupakan pasien yang diberikan terapi obat antibiotik dan pasien mengalami interaksi dengan obat lain, sehingga interaksi terjadi adanya tingkat keparahan yang ditimbulkan yaitu mayor dan moderat. Hasil penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Menurut penelitian [2], terdapat adanya interaksi obat-obat yaitu, Interaksi isoniazid dan rifampisin dengan parasetamol pada pasien *Tuberculosis*, isoniazid dengan parasetamol terjadi interaksi dengan tingkat keparahan mayor sedangkan rifampisin dengan parasetamol terjadi interaksi dengan tingkat keparahan moderat, interaksi obat isoniazid dan rifampisin dengan parasetamol termasuk dalam kategori interaksi farmakokinetik, interaksi obat tersebut terjadi pada fase metabolisme yang menyebabkan isoniazid dan rifampisin dapat meningkatkan efek obat parasetamol dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP2E1 sehingga metabolisme parasetamol akan menjadi metabolit toksik sehingga menyebabkan meningkatnya hepatotoksitas [10]. Oleh karena itu perlu adanya monitoring tes fungsi hati pada data klinis ALT dan AST kenaikan 3-5 kali lipat melebihi batas nilai normal pada pemberian isoniazid dan rifampisin

dengan parasetamol jika diberikan secara bersamaan [11].

Interaksi rifampisin dengan metilprednisolon pada pasien *Tuberculosis* terjadi interaksi dengan tingkat keparahan moderat termasuk dalam kategori interaksi farmakokinetik, terjadi pada fase metabolisme dimana rifampisin akan menginduksi enzim metabolisme CYP450 pada kortikosteroid. Sehingga dapat mengurangi efektivitas dan bioavailability dari kortikosteroid. Sehingga perlu adanya peningkatan dosis metilprednisolon dan dilakukan monitoring [10].

Penggunaan isoniazid dengan asam valproat pada pasien *Tuberculosis* terjadi interaksi dengan tingkat keparahan moderat termasuk dalam kategori interaksi farmakokinetik,. Interaksi obat isoniazid dapat menurunkan metabolisme asam valproat dengan menghambat enzim CYP yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi serum pada asam valproate, sehingga perlu adanya monitoring jika terdapat peningkatan konsentrasi serum pada asam valproat/efek toksik jika isoniazid diberikan/dosis ditingkatkan atau penurunan efek jika isoniazid dihentikan/dosis diturunkan [10].

Interaksi rifampisin dengan asam valproat pada pasien *Tuberculosis* terjadi interaksi dengan tingkat keparahan mayor termasuk dalam kategori interaksi farmakodinamik, pada interaksi ini terjadi induksi asam valproat oleh rifampisin dan terjadi penurunan efektivitas asam valproat. Sehingga perlu monitoring jika terjadi penurunan efektivitas dari asam valproat. Sebaliknya, monitoring pada peningkatan efektivitas asam valproat saat menghentikan terapi rifampisin dengan dilakukan penyesuaian dosis [12].

Interaksi obat *ceftriaxone* dengan gentamisin pada pasien *Pneumonia* terjadi interaksi dengan tingkat keparahan moderat termasuk dalam kategori interaksi farmakodinamik, pada interaksi obat terjadi adanya efek nefrotoksik pada *ceftriaxone* sendiri dan

menyebabkan efek aditif pada gentamisin sehingga *ceftriaxone* dapat meningkatkan efek nefrotoksik gentamisin. Perlu dilakukan adanya monitoring pada tes fungsi ginjal jika terdapat peningkatan efek nefrotoksik [10].

Interaksi obat pada *ceftriaxone* dengan amikasin pada pasien *Pneumonia* terjadi interaksi dengan tingkat keparahan moderat termasuk dalam kategori interaksi farmakodinamik, interaksi obat pada *ceftriaxone* dengan amikasin menimbulkan adanya efek nefrotoksik pada *ceftriaxone* sendiri dan menyebabkan efek aditif pada amikasin, sehingga *ceftriaxone* dapat meningkatkan efek nefrotoksik amikasin. Perlu dilakukan adanya monitoring pada tes fungsi ginjal jika terjadi peningkatan efek nefrotoksik [10].

Menurut penelitian Ismail *et al* (2017), terdapat adanya interaksi obat pirazinamid dengan rifampisin pada pasien *Tuberculosis* dengan tingkat keparahan mayor [13], termasuk dalam kategori interaksi farmakodinamik memiliki efek aditif (kemungkinan sinergis), pirazinamid dengan rifampisin diberikan secara bersamaan dapat menimbulkan efek hepatotoksik [14], sehingga dilakukan monitoring tes fungsi hati pada data klinis ALT dan AST kenaikan 3-5 kali lipat melebihi batas nilai normal [11].

Interaksi obat deksametason dengan rifampin pada pasien *Tuberculosis* terjadi interaksi dengan tingkat keparahan moderat termasuk dalam kategori interaksi farmakokinetik dapat terjadi adanya induksi CYP3A4 yang mengakibatkan penurunan efektivitas deksametason sehingga mempertimbangkan peningkatan dosis deksametason. Interaksi obat klaritromisin dengan rifampisin pada pasien *Tuberculosis* terjadi interaksi dengan tingkat keparahan moderat termasuk dalam kategori interaksi farmakokinetik, dapat terjadi adanya induksi CYP3A4 yang mengakibatkan

penurunan efektivitas dari klaritromisin. Sehingga dapat mempertimbangkan pemberian antimikroba alternatif [10].

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Barajas *et al* (2020) terdapat adanya interaksi obat-obat yaitu Isoniazid/Piranznamid/Rifampisin dengan *acetaminophen* pada pasien *Tuberculosis* dengan tingkat keparahan mayor [6], termasuk dalam kategori interaksi farmakokinetik. Pada interaksi obat isoniazid dengan *acetaminophen*, terdapat mekanisme interaksi obat yaitu isoniazid merupakan penginduksi CYP2E1 yang dapat mengakibatkan sebagian besar *acetaminophen* menjadi metabolit toksik yang dapat menimbulkan efek hepatotoksitas. Sehingga dilakukan monitoring jika pasien mengalami hepatotoksitas pada penggunaan obat secara bersamaan. Interaksi obat rifampisin dengan *acetaminophen*, mekanisme interaksi obat yang terjadi yaitu rifampisin merupakan penginduksi CYP1A2 yang dapat mengakibatkan efektivitas *Acetaminophen* menurun yang dapat menimbulkan efek hepatotoksik [10], sehingga dilakukan monitoring terhadap penurunan efektivitas dari *acetaminophen* dan peningkatan hepatotoksitas pada tes fungsi hati ALT dan AST jika terdapat adanya kenaikan 3-5 kali lipat melebihi batas nilai normal [11].

Menurut penelitian Masukawa *et al* (2016) terdapat adanya interaksi obat-obat yaitu *vancomycin* dengan amikasin pada pasien *cystic fibrosis* dengan tingkat keparahan mayor [15], termasuk dalam kategori interaksi farmakodinamik, pada pemberian secara bersamaan terjadi adanya nefrotoksitas aditif dan/atau sinergis dari masing-masing obat dan *vancomycin* dapat meningkatkan efek nefrotoksitas amikasin. Sehingga perlu monitoring pada peningkatan efek nefrotoksik amikasin jika diberikan bersamaan dengan *vancomycin* pada tes fungsi ginjal dan dilakukan penyesuaian dosis [10].

Tabel 1. Interaksi Obat Antibiotik Pada Pasien Anak Dengan Infeksi Saluran Pernafasan

Peneliti	Tahun	Negara	Metode	Pasien	Jumlah	Diagnosa	Hasil			
							obat yang Berinteraksi	Tingkat Keparahan	%	Jenis Mekanisme
wibowo, pratiwi, sundani	2019	Indonesia	Survei deskriptif, teknik pengambilan data dilakukan secara prospektif	Anak-anak 28 hari-18 tahun	100 pasien (55 pasien mengalami interaksi obat)	<i>Tuberculosis</i>	Isoniazid dengan parasetamol	Mayor	18,2	FK
						<i>Tuberculosis</i>	Rifampisin dengan parasetamol	Moderat	18,2	FK
						<i>Tuberculosis</i>	Rifampisin dengan metilprednisolon	Moderat	9,1	FK
Bebitoğlu, Oğuz, Nuhoğlu et al	2019	Turki	<i>Single-center, retrospective, cross-sectional</i>	Anak-anak 1 minggu-18 tahun	510 pasien (79 pasien mengalami interaksi obat)	<i>Tuberculosis</i>	Isoniazid dengan asam valproat	Moderat	1,26	FK
						<i>Tuberculosis</i>	Rifampisin dengan asam valproat	Mayor	1,26	FK
						<i>Pneumonia</i>	Ceftriaxone dengan gentamisin	Moderat	1,26	FD
						<i>Pneumonia</i>	Ceftriaxone dengan amikasin	Moderat	1,26	FD

Ismail, Aziz, 2017 Noor et al.	Pakistan	Cross-sectional	Anak-anak 0-18 tahun	411 pasien (244 pasien mengalami interaksi obat)	<i>Tuberculosis</i>	Pirazinamid dengan rifampisin	Mayor	8,20	FD
					<i>Tuberculosis</i>	Deksametason dengan rifampisin	Moderat	3,54	FK
					<i>Tuberculosis</i>	Klaritromisin dengan rifampisin	Moderat	2,43	FK
Barajas, Méndez, Guerrero et al.	Mexico	Retrospective analytical	Anak-anak 0-18 tahun	88 pasien (37 pasien mengalami interaksi obat)	<i>Tuberculosis</i>	Isoniazid/Pirazinamid/ Rifampisin dengan acetaminophen	Mayor	2,1	FK
					<i>Cystic fibrosis</i>	Tobramycin dengan vancomycin	Mayor	2,1	FK
Masukawa, Veríssimo, Richtzenhain	Brazil	Retrospective, Descriptive quantitative analysis	Anak-anak 7-12 tahun	126 pasien (49 pasien mengalami interaksi obat)	<i>Cystic fibrosis</i>	Vancomycin dengan amikasin	Mayor	8,16	FK

Interaksi obat *Tobramycin* dengan *Vancomycin* pada pasien *cystic fibrosis* dengan tingkat keparahan mayor termasuk dalam kategori interaksi farmakokinetik, interaksi obat yang terjadi jika *tobramycin* dengan *vancomycin* diberikan secara bersamaan dapat menyebabkan nefrotoksisitas aditif atau sinergis, sehingga perlu dilakukan monitoring pada tes fungsi ginjal [10].

Interaksi obat dapat dicegah atau diminimalkan efek negatif dengan mengkaji resep. Monitoring interaksi obat merupakan salah satu bagian dari aspek pertimbangan klinis yang perlu diperhatikan oleh apoteker. Aspek lain yang termasuk dalam pertimbangan klinis adalah indikasi dan dosis obat; aturan, lama serta cara penggunaan; duplikasi, reaksi obat yang tidak diinginkan dan kontraindikasi [16]. Pada beberapa interaksi bahwa tidak semua interaksi obat akan bermakna secara klinis, walaupun secara teoritis kemungkinan terjadi. Namun demikian, tugas farmasis dalam melakukan identifikasi DRP termasuk interaksi obat perlu dilakukan agar dapat mencegah efek merugikan serta kematian dan memberikan rekomendasi terkait terapi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien [17].

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian ilmiah mengenai interaksi antibiotika pada pasien anak dengan infeksi saluran pernafasan dapat disimpulkan bahwa antibiotika yang banyak berinteraksi yaitu rifampisin dengan pirazinamid dan deksametason dan mekanisme interaksi obat yang paling banyak adalah farmakokinetika. Jumlah tingkat keparahan interaksi obat yang terjadi paling banyak pada kategori moderat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tavousi, F. *et al.* (2019) 'Potential Drug-Drug Interactions at a Referral Pediatric Oncology

Ward in Iran: A cross-sectional Study', *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 41(3), pp. E146-E151.

2. Wibowo, M. I. N. A., Pratiwi, R. A. and Sundhani, E. (2018) 'Studi prospektif potensi interaksi obat golongan antibiotik pada pasien pediatri di rumah sakit ananda purwokerto', *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(02), pp. 243-256.
3. Chelkeba, L., Alemseged, F. and Bedada, W. (2013) 'Assessment of potential drug-drug interactions among outpatients receiving cardiovascular medications at Jimma University specialized hospital, South West Ethiopia', *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2(2), p. 144. doi: 10.5455/2319-2003.ijbcp20130306.
4. Dai, D. *et al.* (2017) 'Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions among Pediatric Patients in Intensive Care Units of U.S.', *Pediatr Crit Care Med*, 17(5), pp. e218--e228. doi: 10.1097/PCC.0000000000000684.
5. Getachew, H., Assen, M., Dula, F. and Bhagavathula, A.S. (2016). Potential drug-drug interactions in pediatric wards of Gondar University Hospital, Ethiopia: A cross sectional study. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(6), pp.534-538.
6. Medina-Barajas, F. *et al.* (2020) 'Pilot study: Evaluation of potential drug-drug interactions in hospitalized pediatric patients', *Pediatrics and Neonatology*, 61(3), pp. 279-289. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.11.006.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) 'Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar', *Kementerian Kesehatan RI*, pp. 1-582.
8. Batchelor, H. K., & Marriott, J. F. (2015).

- Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British journal of clinical pharmacology*, 79(3), 395-404. <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>
9. Bebitoğlu, B. T. *et al.* (2020) 'Evaluation of potential drug-drug interactions in a pediatric population', *Turk Pediatri Arsivi*, 55(1), pp. 30-38. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.60938.
 10. Baxter, K. (2010) *Stockley's Drug Interactions: a Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management*, Choice Reviews Online. doi: 10.5860/choice.48-1222.
 11. Andrade, R. J. *et al.* (2019) 'EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury', *Journal of Hepatology*, 70(6), pp. 1-40. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
 12. Marvanova, M. (2016) 'Pharmacokinetic Characteristics of Antiepileptic Drugs (AEDs)', *Mental Health Clinician*, 6(1), pp. 8-20. doi: 10.9740/mhc.2015.01.008.
 13. Ismail, M. *et al.* (2017) 'Potential Drug-Drug Interactions in Pediatric Patients Admitted to Intensive Care Unit of Khyber Teaching Hospital, Peshawar, Pakistan: A cross-sectional study', *Journal of Critical Care*, 40, pp. 243-250. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.028.
 14. Saukkonen, J. J. *et al.* (2006) 'An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(8), pp. 935-952. doi: 10.1164/rccm.200510-1666ST.
 15. Masukawa, M. *et al.* (2016) 'Drug Interactions in Children With Respiratory Diseases In the Pediatric Unit of a Teaching Hospital in Brazil', *Revista Cubana de Pediatria*, 88(2), pp. 166-181.
 16. Faizah, A. K. (2018) 'Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Pneumonia Di Rs Pendidikan Surabaya', *Scientia : Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 8(1), p. 89. doi: 10.36434/scientia.v8i1.141.
 17. Faizah, A. K., Hardyono, H. and Najih, Y. A. (2018) 'Analisis Keparaham Interaksi Obat-Obat Potensial Di Apotek Daerah Pesisir Pantai Surabaya', *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 1(1), p. 1. doi: 10.30649/pst.v1i1.23.