

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anak

2.1.1 Definisi Anak

Menurut WHO (*World Health Organization*), anak adalah orang yang berusia 19 tahun ke bawah kecuali hukum nasional menetapkan seseorang untuk menjadi dewasa di usia yang lebih awal (WHO, 2013). Menurut undang-undang republik Indonesia nomor 23 tahun 2002 tentang perlindungan anak, pasal 1 ayat 1, anak adalah seseorang yang belum berusia 18 (delapan belas) tahun, termasuk anak yang masih dalam kandungan. Berdasarkan konvensi hak-hak anak yang disetujui oleh Majelis Umum Perserikatan Bangsa-bangsa pada tanggal 20 November 1989 dan diratifikasi Indonesia pada tahun 1990, bagian 1 pasal 1, yang dimaksud anak adalah setiap orang yang berusia di bawah 18 tahun, kecuali berdasarkan undang-undang yang berlaku bagi anak ditentukan bahwa usia dewasa dicapai lebih awal (Kemenkes RI, 2014).

2.1.2 Tahapan Perkembangan Usia

Tahapan usia terminologi pediatri berdasarkan NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) dalam jurnal *American Academy of Pediatrics* (2012) dibagi menjadi:

Tabel 2.1 Tahapan Usia Terminologi Pediatri

Tahapan	Definisi
<i>Preterm neonatal</i>	Bayi prematur yang baru lahir sebelum periode kehamilan penuh
<i>Term neonatal</i>	Bayi baru lahir umur 0-27 hari
<i>Infancy</i>	Bayi umur 28 hari sampai 12 bulan
<i>Toddler</i>	Balita umur 13 bulan sampai 2 tahun
<i>Early childhood</i>	Anak usia dini umur 2-5 tahun
<i>Middle childhood</i>	Anak usia menengah umur 6-11 tahun
<i>Early adolescence</i>	Masa remaja awal umur 12-18 tahun
<i>Late adolescence</i>	Masa remaja akhir umur 19-21 tahun.

Sumber : Sumber Sekunder dari *American Academy of Pediatrics* (2012)

Istilah yang umum digunakan untuk menggambarkan tahap perkembangan anak adalah (BNF, 2019):

Table 2.2 Tahap Perkembangan Anak

<i>Preterm neonate</i>	Lahir pada usia kehamilan < 37 min
<i>Term neonate</i>	Lahir pada usia kehamilan 37-42 minggu
<i>Post-term neonate</i>	Lahir pada usia kehamilan $\geq$ 42 minggu
<i>Neonate</i>	Dari usia 0-28 hari (4 minggu pertama kehidupan)
<i>Infant</i>	Dari 28 hari - 24 bulan
<i>Child</i>	Dari 2 tahun - 12 tahun
<i>Adolescent</i>	Dari 12 tahun - 18 tahun

Sumber : BNF, 2019

Tahapan perkembangan anak berdasarkan *BNF For Children* istilah neonates digunakan untuk menggambarkan bayi baru lahir berusia 0-28 hari. Istilah anak-anak digunakan secara umum untuk menggambarkan seluruh rentang dari bayi hingga remaja (1 bulan - 17 tahun) (BNF *for Children*, 2019).

2.2 Interaksi Obat

2.2.1 Definisi

Interaksi obat dikatakan terjadi ketika efek dari satu obat diubah oleh kehadiran obat lain, obat herbal, minuman makanan atau oleh beberapa agen kimia (Baxter & Preston, 2013). Interaksi obat dengan obat atau *drug-drug interaction* adalah interaksi yang terjadi ketika dua atau lebih obat bereaksi satu sama lain (FDA, 2020). Interaksi obat adalah modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan sehingga keefektifan atau toksisitas suatu obat atau lebih berubah. Efek-efeknya bisa meningkatkan atau mengurangi aktivitas atau

menghasilkan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya (Syamsudin, 2011).

2.2.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Interaksi Obat

Efek keparahan interaksi obat dapat sangat bervariasi antara pasien yang satu dengan pasien yang lain. Berbagai faktor dapat mempengaruhi kerentanan pasien terhadap interaksi obat antara lain:

2.2.2.1 Faktor Usia

1. Anak

Bioavailabilitas, farmakokinetik, farmakodinamik, efikasi dan informasi tentang efek samping dapat berbeda secara bermakna antara pasien pediatri dan pasien dewasa karena adanya perbedaan usia, fungsi organ dan status penyakit (Turwewi, 2018). Contoh seperti pemberian ceftriaxone pada bayi usia < 28 hari harus dihindarkan pada produk IV yang mengandung kalsium, karena laporan kematian neonatal akibat deposit kristal di paru-paru dan ginjal. Sebagai alternatif, 2 obat yang secara simultan diberikan secara peroral dapat membentuk kompleks yang dapat menghambat penyerapan obat (misalnya, pemberian bersama doksisisiklin dengan makanan atau obat yang mengandung kation divalen) (Kliegman, *et al.*, 2019).

2. Orang Lanjut Usia

Sejumlah perubahan akan terjadi dengan bertambahnya usia, termasuk anatomi, fisiologi, psikologi juga sosiologi. Perubahan fisiologi yang terkait lanjut usia akan memberikan efek serius pada banyak proses yang terlibat dalam penatalaksanaan obat. Perubahan fisiologis yang terjadi pada orang usia lanjut adalah penurunan massa otot, cairan tubuh,

laju filtrasi glomerulus, aliran darah ke hati serta peningkatan lemak tubuh.

2.2.2.2 Faktor Polifarmasi

Polifarmasi berarti pemakaian banyak obat sekaligus pada seorang pasien, lebih dari yang dibutuhkan secara logis-rasional dihubungkan dengan diagnosis yang diperkirakan (Syamsudin, 2011).

2.2.2.3 Faktor Penyakit

Kadang-kadang obat-obatan yang bermanfaat untuk satu penyakit bisa berbahaya untuk penyakit lain. Pasien harus memberitahu kepada dokter seluruh penyakit yang mereka alami sebelum dokter memberikan resep baru. Contohnya beberapa obat yang digunakan untuk mengobati pilek bisa memperburuk glaukoma. Diabetes, hipotensi atau hipertensi, tukak, glaukoma, pelebaran prostat, control kandung kemih yang buruk, dan insomnia adalah beberapa kondisi yang perlu diperhatikan karena penderita penyakit seperti ini berpeluang lebih tinggi mengalami interaksi obat penyakit (Syamsudin, 2011).

2.2.2.4 Faktor Genetik

Perbedaan faktor genetik (turunan) di antara individu mempengaruhi apa yang dilakukan tubuh terhadap suatu obat dan apa yang dilakukan obat terhadap tubuh. Karena faktor genetik sebagian orang memproses (Metabolisme) obat secara lambat akibatnya suatu obat bias berakumulasi di dalam tubuh sehingga menyebabkan toksisitas. Sebaliknya sebagian individu memetabolisme obat begitu cepat sehingga setelah subjek menggunakan obat seperti biasa kadar obat di dalam darah tidak pernah mencapai angka yang cukup agar obat bekerja secara efektif. Faktor genetik individu dapat mengubah

responsnya terhadap suatu obat. Faktor genetik mempengaruhi farmakokinetika dan farmakodinamika (Syamsudin, 2011).

2.2.3 Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi obat dapat terjadi melalui mekanisme farmakokinetik dan mekanisme farmakodinamik.

2.2.3.1 Interaksi Farmakokinetika

Obat dapat dikatakan bereaksi melalui farmakokinetika jika interaksi antara dua obat atau lebih mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi/ekskresi dari suatu obat (Syamsudin, 2011).

a. Tahap absorpsi

Dalam kaitannya dengan interaksi absorpsi obat dapat berinteraksi dengan mengubah tingkat dan kecepatan penyerapan obat lain.

- 1) Jika kecepatan absorpsi suatu obat turun maka konsentrasi stabil akhir obat yang dimaksud tidak akan turun. Namun kecepatan absorpsi yang lebih lambat dapat bermakna secara klinis jika efek terapi yang diinginkan diperlukan secara cepat misalnya dengan memperlambat kecepatan absorpsi suatu obat yang digunakan untuk obat tidur, maka efek terapi menjadi lambat dan pasien mungkin tidak akan mengalami efek terapi yang diinginkan seperti biasanya (Syamsudin, 2011)
- 2) Jika dua obat berinteraksi dan tingkat absorpsi salah satu obat mengalami penurunan maka konsentrasi stabil akhir bisa jadi bermakna misalnya jika obat A menurunkan tingkat absorpsi obat B sebesar 25%, maka kadar stabil obat B akan turun. Hal ini akan dapat menimbulkan penurunan efek terapi obat B

dan memerlukan titrasi dosis obat B (Syamsudin, 2011).

Interaksi pada proses absorpsi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu pengikatan obat didalam saluran pencernaan, perubahan motilitas saluran pencernaan, perubahan pH saluran pencernaan, perubahan flora normal di usus halus, perubahan metabolisme obat di dalam dinding usus (Syamsudin, 2011).

b. Tahap distribusi

Distribusi obat adalah distribusi obat dari dan ke darah dan beberapa jaringan tubuh misalnya lemak, otot, dan jaringan otak dan proporsi relatif obat dalam jaringan. Setelah suatu obat diabsorpsi ke dalam aliran darah maka obat akan bersirkulasi dengan cepat ke seluruh tubuh, waktu sirkulasi darah rata-rata adalah 1 menit. Saat darah bersirkulasi obat bergerak dari aliran darah dan masuk ke jaringan-jaringan tubuh. Obat masuk ke jaringan yang berbeda dengan kecepatan yang berbeda pula, tergantung pada kemampuan obat untuk menembus membran. Beberapa obat meninggalkan aliran darah dengan sangat lambat karena obat tersebut berikatan kuat dengan protein yang bersirkulasi didalam darah. Sebagian obat cepat meninggalkan aliran darah dan masuk ke jaringan karena tidak begitu terikat pada protein darah. Beberapa atau hampir semua molekul suatu obat didalam darah dapat diikat oleh protein darah. Bagian yang terikat protein umumnya tidak aktif. Saat obat yang tidak terikat didistribusikan ke jaringan-jaringan tubuh maka kadarnya didalam darah akan turun dan protein secara perlahan melepaskan obat yang diikat. Jadi obat yang terikat didalam darah dapat berfungsi sebagai cadangan

(Syamsudin, 2011).

Banyak obat yang terikat protein plasma sehingga hanya obat dan bentuk bebas didalam plasma yang menghasilkan efek farmakologi. Obat-obatan yang bersifat asam biasanya mengikat albumin, sementara obat-obatan yang bersifat basa berikatan dengan a-gliko-protein dan lipoprotein. Banyak senyawa endogen steroid, vitamin dan ion mineral berikatan dengan globulin (Syamsudin, 2011)

c. Tahap metabolisme

Metabolisme obat yang dapat juga disebut biotransformasi obat bertujuan untuk mengubah xenobiotik lebih hidrofilik sehingga dapat di eliminasi secara efisien oleh ginjal. Ada dua kategori utama reaksi metabolisme yaitu fase I dan fase II. Reaksi fase I adalah serangkaian reaksi yang menimbulkan perubahan kimia yang relative kecil, membuat lebih banyak senyawa menjadi hidrofilik, dan merupakan suatu kelompok fungsional yang digunakan untuk menyelesaikan reaksi fase II. Reaksi fase I berkaitan dengan penambahan atau pengurangan gugus fungsional atau polar yakni oksidasi dan/atau reduksi, atau hidrolisis. Reaksi fase II ditandai dengan konjugasi dengan senyawa endogen berukuran kecil. Senyawa endogen ini sering memanfaatkan kelompok fungsional yang ditambahkan pada fase I (Syamsudin, 2011).

Obat dapat menginduksi enzim yang bertanggung jawab terhadap metabolisme obat lain atau obat itu sendiri misalnya karbamazepin dapat meningkatkan metabolismenya sendiri. Fenitoin dapat meningkatkan metabolismenya teofilin di dalam hati yang menyebabkan

penurunan kadarnya. Induksi enzim melibatkan sintesis protein. Oleh sebab itu diperlukan waktu hingga 3 minggu untuk mencapai efek maksimal (Syamsudin, 2011).

Inhibisi enzim adalah penurunan kecepatan metabolisme obat oleh obat lain. Penurunan ini menyebabkan peningkatan konsentrasi obat sasaran sehingga menimbulkan toksisitas. Inhibisi enzim dapat disebabkan oleh persaingan di tempat ikatan sehingga onset tindakan sangat singkat mungkin hanya dalam 24 jam. Contoh obat sebagai inhibitor enzim adalah fluvastatin, fluoksetin dan sulfipirazon dengan isoenzim CYP2C9 (Syamsudin, 2011).

d. Tahap ekskresi

Organ utama tempat ekskresi obat adalah ginjal. Unit fungsional ginjal adalah nefron dan komponen-komponen nefron. Terdapat tiga proses ekskresi pada renal yang perlu dipertimbangkan yaitu filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, dan reabsorpsi tubulus. Obat dengan bobot molekul rendah mengalami filtrasi di kapsula bowman. Sekresi aktif obat-obatan elektrolit lemah (asam) dan reabsorpsi air terjadi di dalam tubulus proksimal. Reabsorpsi air lainnya terjadi di dalam *Loop Of Henle*. Reabsorpsi air secara pasif dan obat-obatan larut dalam lipid terjadi didalam tubulus distal (Syamsudin, 2011). Interaksi obat pada proses ekskresi dapat terjadi karena dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu sekresi tubular, reabsorpsi tubulus, inhibisi reabsorpsi akibat kompetisi, dan sekresi dalam pH urine.

1) Sekresi tubular

Pada sekresi tubular yaitu tubulus proksimal terjadi reabsorpsi air dan sekresi aktif beberapa elektrolit lemah terutama asam-asam lemah. Karena proses ini

merupakan suatu sekresi aktif maka memerlukan alat pengangkut dan pasokan energi serta mungkin terjadi penghambatan sekresi salah satu senyawa oleh senyawa lain akibat persaingan. Contoh umum dari fenomena ini adalah inhibisi ekskresi penisilin akibat persaingan dengan probenesid. Penggunaan penisilin secara tunggal cepat mengalami ekskresi, jadi probenesid digunakan untuk menurunkan ekskresi penisilin, sehingga memperpanjang konsentrasi penisilin di dalam plasma. Probenesid juga dapat mengubah distribusi penisilin di jaringan sehingga lebih banyak obat yang terdistribusi keluar dari plasma akhirnya lebih sedikit yang di eliminasi (Syamsudin, 2011).

2) Reabsorpsi tubulus

Interaksi pada reabsorpsi tubulus terjadi pada tubulus distal. Banyak obat yang merupakan asam atau basa lemah. Ketika urine bersifat asam lemah, maka obat-obatan asam cenderung direabsorpsi atau ketika urine lebih bersifat alkalis, maka obat-obatan yang bersifat basa lemah lebih banyak direabsorpsi oleh tubulus distal. Membuat urine lebih bersifat asam dapat menyebabkan lebih sedikit reabsorpsi basa lemah atau peningkatan ekskresi. (syamsudin, 2011).

3) Inhibisi reabsorpsi akibat kompetisi

Dua senyawa dapat bersaing untuk mendapatkan *carrier* yang sama dan dapat menyebabkan inhibisi sekresi senyawa yang lain. Mekanisme interaksi obat secara kompetisi adalah pada kasus penisilin dan probenesid. Probenesid sengaja diberikan bersamaan dengan penisilin sehingga probenesid bersaing dengan penisilin dan akhirnya tereliminasi. Akibatnya lebih banyak penisilin yang disimpan kembali ke dalam

plasma.

4) Ekskresi dalam pH urine

Ekskresi pasif dan reabsorpsi obat-obatan yang larut dalam lipid terjadi didalam tubulus distal. Obat-obatan dalam bentuk tidak terionisasi mudah direabsorpsi dari tubulus distal. Obat merupakan asam lemah atau basa lemah, didalam urine bersifat asam, obat-obatan yang bersifat asam lemah direabsorpsi. Ketika urine bersifat basa maka obat-obatan yang bersifat basa lemah akan direabsorpsi. Membuat urine menjadi asam, maka obat-obatan yang bersifat basa lemah lebih mudah diekskresi, pH urine bisa bervariasi antara 4,5- 8,0 tergantung pada makanan atau obat yang dikonsumsi (Syamsudin, 2011).

2.2.3.1 Interaksi Farmakodinamika

Pada interaksi farmakodinamika terjadi perubahan efek obat obyek yang disebabkan oleh obat presipitan karena pengaruhnya pada tempat kerja obat. Interaksi farmakodinamik dapat dibedakan menjadi tiga yaitu menimbulkan efek obat adiktif, sinergis dan antagonis (Syamsudin, 2011).

a. Efek obat adiktif

Efek adisi terjadi ketika dua obat atau lebih dengan efek yang sama digabungkan dan hasilnya adalah jumlah efek secara tersendiri sesuai dosis yang digunakan. Efek adiktif ini mungkin bermanfaat atau berbahaya terhadap pasien. Salah satu contohnya adalah barbiturat dan obat penenang yang diberikan secara bersamaan sebelum bedah untuk membuat pasien rileks (Syamsudin, 2011).

b. Efek obat sinergis

Efek sinergis terjadi ketika dua obat atau lebih, dengan

atau tanpa efek yang sama digunakan secara bersamaan untuk mengombinasikan efek yang memiliki *outcome* yang lebih besar dari jumlah komponen aktif satu obat saja (Syamsudin, 2011).

c. Efek obat antagonis

Reaksi antagonis memiliki efek sinergisme yang sebaliknya dan menghasilkan suatu efek kombinasi yang lebih rendah dari komponen aktif secara terpisah (protamin yang diberikan sebagai antidotum terhadap aksi antikoagulan dari heparin). Interaksi yang bersifat antagonis menunjukkan beberapa pasangan obat dengan aktivitas yang bertentangan satu sama lain. Misalnya kumarin dapat memperpanjang waktu penggumpalan darah dengan menghambat efek vitamin K yang terkandung dalam makanan (Syamsudin, 2011).

2.2.4 Dampak Klinis Interaksi Obat

Dampak klinis interaksi obat dilakukan dari beberapa obat yang saling berinteraksi di mana hal yang paling utama adalah interaksi yang berpengaruh signifikan terhadap klinis. Interaksi ditandai berdasarkan level skala signifikan sebagai berikut:

Tabel 2.3 Dampak klinis interaksi obat berdasarkan level kejadian

Level Skala Interaksi Obat		
<i>Level Signifikan</i>	<i>Level</i>	<i>Level Dokumentasi</i>
1	<i>Major</i>	<i>Estabilished, probable, atau suspected</i>
2	<i>Moderat</i>	<i>Estabilished, probable, atau suspected</i>
3	<i>Minor</i>	<i>Estabilished, probable, atau suspected</i>
4	<i>Major atau Moderat</i>	<i>Possible</i>
5	<i>Minor untuk seluruh kelas</i>	<i>Possible dan unlikely</i>

Sumber : Syamsudin, 2011

1. Level Signifikan 1: Risiko yang ditimbulkan berpotensi mengancam individu atau dapat mengakibatkan kerusakan yang permanen.
2. Level Signifikan 2: Efek yang timbul akibat penurunan dari status klinik pasien sehingga dibutuhkan terapi tambahan atau perawatan di Rumah Sakit.
3. Level Signifikan 3: Efek yang dihasilkan ringan; akibatnya mungkin dapat menyusahkan atau tidak dapat diketahui tetapi secara signifikan tidak mempengaruhi terapi sehingga *treatment* tambahan tidak diperlukan.
4. Level Signifikan 4: Efek yang dihasilkan dapat berbahaya di mana respon farmakologi dapat berubah sehingga diperlukan terapi tambahan.
5. Level Signifikan 5: Efek yang dihasilkan ringan di mana respons klinik dapat berubah namun ada beberapa yang tidak mengubah respons klinik.

Level signifikan interaksi 1,2, dan 3 menunjukkan bahwa interaksi obat kemungkinan terjadi. Level signifikan interaksi 4 dan 5 interaksi belum pasti terjadi dan belum diperlukan antisipasi untuk efek yang terjadi (Syamsudin, 2011).

2.2.4 Dokumen Interaksi Obat

Terdapat 5 macam dokumen interaksi, yaitu meliputi :

2.2.4.1 *Established*: Interaksi obat sangat mantap terjadi.

2.2.4.2 *Probable*: Interaksi obat dapat terjadi

2.2.4.3 *Suspected*: Interaksi obat diduga terjadi.

2.2.4.4 *Possible*: Interaksi obat belum pasti terjadi.

2.2.4.5 *Unlikely*: Kemungkinan besar interaksi obat tidak terjadi.

2.2.5 Derajat Keparahan

Derajat keparahan akibat interaksi diklasifikasikan menjadi :

2.2.5.1 *Minor*: Dapat diatasi dengan baik.

2.2.5.2 *Moderat*: Efek sedang, dapat menyebabkan kerusakan organ.

2.2.5.3 *Mayor*: Efek fatal dapat menyebabkan kematian.

2.3 Rumah Sakit

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Depkes RI, 2016). Undang-Undang Republik Indonesia Tahun 2009 Tentang Rumah Sakit memuat pengaturan penyelenggaraan Rumah Sakit bertujuan:

- 2.3.1 Mempermudah akses masyarakat untuk mendapatkan pelayanan kesehatan.
- 2.3.2 Memberikan perlindungan terhadap keselamatan pasien, masyarakat, lingkungan rumah sakit, dan sumber daya manusia di rumah sakit.
- 2.3.3 Meningkatkan mutu dan mempertahankan standar pelayanan rumah sakit.
- 2.3.4 Memberikan kepastian hukum kepada pasien, masyarakat, sumber daya manusia rumah sakit, dan rumah sakit.

2.4 Resep

Resep adalah permintaan tertulis dari dokter atau dokter gigi, kepada apoteker baik dalam bentuk *paper* maupun elektronik untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang berlaku (Depkes RI, 2016).

2.5 *Drug Interaction Checker* Berbasis Aplikasi

Drug interaction checker berbasis aplikasi adalah aplikasi untuk mengecek adanya interaksi obat yang memungkinkan terjadi dengan mudah, cepat, dan efektif. Salah satunya adalah *Medscape*. *Medscape* adalah aplikasi konsultasi online secara global yang terkemuka untuk dokter dan tenaga kesehatan profesional di seluruh dunia, menawarkan berita medis terkini dan perspektif ahli, informasi obat dan penyakit penting dan pendidikan

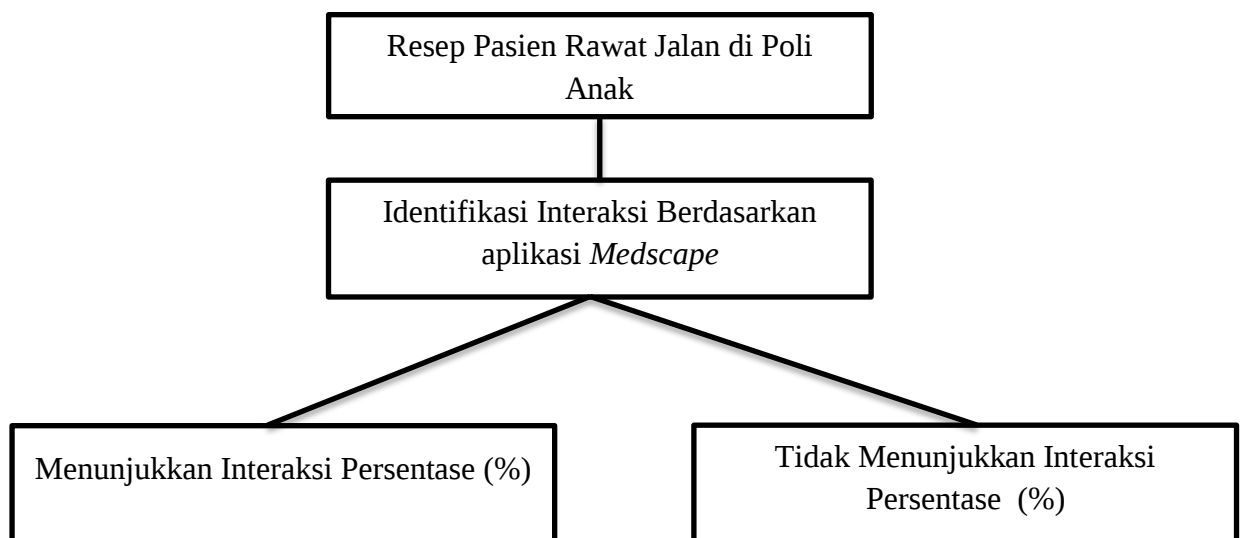
professional yang relevan dan CME. *Medscape* memiliki misi untuk meningkatkan perawatan pasien dengan informasi klinis komprehensif dan menjadi sumber daya penting untuk dokter dan professional kesehatan (*Medscape*, 2020). *Medscape* mengategorikan interaksi obat berdasarkan pada tingkat keparahan menjadi:

2.5.1 *Serious*

2.5.2 *Monitor Closely*

2.5.3 *Minor*

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep