

EFEK SAMPING OBAT DAN INTERAKSI OBAT

by Library Referensi

Submission date: 23-Jul-2025 01:50PM (UTC+0700)

Submission ID: 2719375233

File name: Romauli_Lumbantobing.pdf (951.8K)

Word count: 5246

Character count: 34339

EDITOR:

Prof. Dr. Ruslin. M.Si.
apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes.



Ilmu Farmasi

KONSEP DAN APLIKASI PENGGUNAAN OBAT

Yuri Pratiwi Utami | Zahira Amody | Wahyu Hendrarti | Tuti Handayani Zainal
Ade Puspitasari | Akbar Awaluddin | Romauli Lumbantobing | Yani Pratiwi
Yulia Yusrini Djabir | Rahmad Aksa | Dessy Abdullah | Muh. Fadhil As'ad
Neli Syahida Ni'ma | Jekmal Malau



Ilmu Farmasi

KONSEP DAN APLIKASI PENGGUNAAN OBAT

Buku Ilmu Farmasi : Konsep dan Aplikasi Penggunaan Obat yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 14 bab

- Bab 1 Pengenalan Farmasi dan Konsep Obat
- Bab 2 Farmakokinetik: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
- Bab 3 Mekanisme Kerja Obat dalam Tubuh
- Bab 4 Pemahaman Tentang Obat Generik dan Obat Bermerek
- Bab 5 Pengelolaan Obat di Apotek
- Bab 6 Dosis dan Pengaturan Dosis Obat
- Bab 7 Efek Samping Obat dan Interaksi Obat
- Bab 8 Analgesik dan Antipiretik
- Bab 9 Obat-Obatan Kardiovaskular
- Bab 10 Sistem Pengelolaan Obat di Puskesmas
- Bab 11 Obat untuk Penyakit Endokrin
- Bab 12 Obat untuk Penyakit Reproduksi
- Bab 13 Obat untuk Gangguan Mental dan Neurologis
- Bab 14 Farmakogenomik dalam Praktik Farmasi: Menuju Pengobatan Presisi



eureka
media aksara

Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021



0858 5343 1992



eurekamediaaksara@gmail.com



Jl. Banjaran RT.20 RW.10

Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-634-221-117-3



9 786342 219973

ILMU FARMASI KONSEP DAN APLIKASI PENGUNAAN OBAT

² apt. Yuri Pratiwi Utami, S.Farm., M.Si.
² apt. Zahira Amody, S.Farm., M.Si.
¹ Dr. apt. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes.
apt. Tuti Handayani Zainal, S.Farm., M.Si
apt. Ade Puspitasari, M.Pharm.
apt. Akbar Awaluddin, S.Si., M.Si.
apt. Romauli Lumbantobing, S.Si., M.Farm.
apt. Yani Pratiwi, S.Farm., M.Si.
Prof. apt. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Si., MBM.Sc., Ph.D.
apt. Rahmad Aksa, S.Si., M.Si.
apt. Dessy Abdullah, M.Biomed., Ph.D.
apt. Muh. Fadhil As'ad, S.Farm., M.Si.
apt. Neli Syahida Ni'ma, M.Si.
Jekmal Malau, S.Si., M.Si.



PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

ILMU FARMASI
KONSEP DAN APLIKASI PENGGUNAAN OBAT

Penulis : apt. Yuri Pratiwi Utami, S.Farm., M.Si. | apt. Zahira Amody, S.Farm., M.Si. | Dr. apt. Wahyu Hendrarti, S.Si., M.Kes. | apt. Tuti Handayani Zainal, S.Farm., M.Si | apt. Ade Puspitasari, M.Pharm. | apt. Akbar Awaluddin, S.Si., M.Si. | apt. Romauli Lumbantobing, S.Si., M.Farm. | apt. Yani Pratiwi, S.Farm., M.Si. | Prof. apt. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Si., MBM.Sc., Ph.D. | apt. Rahmad Aksa, S.Si., M.Si. | apt. Dessy Abdullah, M.Biomed., Ph.D. | apt. Muh. Fadhil As'ad, S.Farm., M.Si. | apt. Neli Syahida Ni'ma, M.Si. | Jekmal Malau, S.Si., M.Si.

Editor : Prof. Dr. Ruslin. M.Si.
apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes.

Desain Sampul : Eri Setiawan

Tata Letak : Laelatul Qodriyah

ISBN : 978-634-221-997-3

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, JUNI 2025**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2025

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

BAB

7

EFEK SAMPING OBAT DAN INTERAKSI OBAT

apt. Romauli Lumbantobing, S.Si., ²M.Farm.

A. Pendahuluan

Efek samping dan interaksi obat merupakan kejadian yang tidak diharapkan dan muncul secara tidak disengaja selama penggunaan obat dalam dosis terapeutik pada manusia untuk tujuan pencegahan, diagnosis, maupun pengobatan. *Institute of Medicine (IoM)* mencatat sekitar 10% penggunaan obat oleh masyarakat mengalami kesalahan, menimbulkan reaksi obat merugikan, dimana 2% dari kasus tersebut memerlukan perawatan di rumah sakit. Selain itu, laporan tersebut juga memperkirakan bahwa setiap tahunnya terdapat 44.000 hingga 98.000 kematian yang disebabkan kesalahan dalam pengobatan. Kejadian ini sangat merugikan pasien, menambah angka kesakitan dan biaya pengobatan namun hal ini dapat dicegah dengan menambah pengetahuan dari tenaga medis dengan memantau saat obat digunakan dan setelah dipasarkan yang dikenal dengan *Farmakovigilans*.

B. Efek Samping Obat

Ketika seseorang meminum obat, maka kemungkinan reaksi efek samping akan muncul dan hal tersebut tentu menimbulkan kerugian pada pengguna. Efek samping obat dapat bervariasi dari yang ringan, seperti rasa kantuk, mual, reaksi alergi dan pusing hingga yang lebih serius, seperti syok anafilaksis, gangguan saluran pencernaan (misalnya: nyeri

lambung), gangguan darah, gangguan sistem pernafasan. Permasalahan terkait efek samping obat tidak dapat dianggap sepele karena dapat menimbulkan dampak merugikan seperti kegagalan terapi akibat penggunaan obat yang tidak tepat, munculnya gejala penyakit baru sebagai respon terhadap obat, serta gangguan psikologis yang berpotensi menurunkan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan. Efek samping obat merupakan penyebab yang sering dilaporkan dalam penggunaan awal terapi (1-10 hari).

Efek samping obat diklasifikasikan menurut jenisnya antara lain:

1. *Type A = Augmented*: dapat diperkirakan
2. *Type B = Bizarre*: tidak dapat diperkirakan
3. *Type C = Chronic*: penggunaan jangka lama
4. *Type D = Delayed: Delayed effect*
5. *Type E = End of use*: penghentian obat yang sdh lama digunakan secara tiba-tiba
6. *Type F = Failure of Efficacy*

1. Type A

Sekitar 80% dari kejadian efek samping obat dapat diprediksi dan umumnya bersifat ringan, biasanya berkaitan dengan ketidaktepatan dosis seperti *overdosis* atau toksisitas. Contohnya penggunaan *aminoglikosida* dapat menyebabkan nefropati. Efek samping ini juga dapat dipicu oleh lamanya penggunaan obat dan faktor farmakokinetik yang dipengaruhi oleh gangguan fungsi organ. Manifestasi klinis Efek klinis maupun farmakologis yang berlebihan, reaksi yang muncul akibat penghentian obat, efek samping diluar mekanisme farmakologis utama, serta interaksi obat yang timbul akibat penggunaan lebih dari dua jenis obat secara bersamaan. Faktor penyebab terjadinya antara lain:

- a. Faktor pasien, seperti usia, jenis kelamin, predisposisi genetik, dan kondisi penyakit yang dialami.

Usia menjadi salah satu pertimbangan penting, terutama pada anak-anak (khususnya bayi) karena organ tubuh mereka belum berkembang secara sempurna,

sehingga sistem metabolisme obat belum optimal dan risiko efek samping menjadi lebih tinggi. Hal serupa juga terjadi pada pasien usia lanjut (geriatrik), dimana fungsi organ tubuh sudah mengalami penurunan, yang turut meningkatkan kemungkinan timbulnya efek samping obat.

Beberapa penelitian menemukan bahwa lebih banyak perempuan mengalami efek samping obat dibandingkan laki-laki, kemungkinan akibat adanya perbedaan hormonal. Risiko efek samping obat yang dapat menginduksi *torsade de pointes* dikaitkan dengan jenis kelamin perempuan. Pada umumnya interval QT yang dikoreksi terjadi lebih lama pada perempuan, tetapi mungkin juga terjadi respon negatif (berlawanan) untuk obat-obat yang berpotensi dapat memblokir saluran kalium jantung seperti sotalol. Alasan perbedaan jenis kelamin ini dikaitkan dengan pengaturan spesifik saluran ion oleh pengaruh hormon steroid.

Faktor genetik atau perbedaan individu secara genetik dapat meningkatkan risiko munculnya efek samping obat dan kecenderungan terhadap reaksi alergi. Pada individu dengan variasi atau kelainan genetik tertentu, suatu obat dapat menimbulkan respon farmakologis yang berlebihan sehingga berpotensi menimbulkan efek samping. Selain itu faktor genetik juga berperan dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap alergi. Contoh defisiensi glukosa 6-fosfat dehidrogenasi pada perbedaan etnofarmakologis yang mempengaruhi kecenderungan beberapa obat dalam menyebabkan anemia hemolitik. Contoh ini sering terjadi pada rakyat jelata di bangsa Afrika, Yahudi, Irak, Kurdi beberapa orang Mediterania seta Filipina tetapi relatif jarang terjadi pada ras ras lain.

Kondisi penyakit yang diderita. Pasien yang mengidap penyakit tertentu memerlukan perhatian khusus dalam pemberian obat-obatan. Sebagai contoh

pada individu dengan gangguan ginjal atau hati, beberapa jenis obat dapat menimbulkan efek samping serius. Khususnya pasien dengan gangguan ginjal, perlu kewaspadaan tinggi terhadap penggunaan obat yang dieliminasi melalui ginjal, karena dapat meningkatkan risiko toksisitas. Kemungkinan dosis harus diturunkan ataupun frekuensi penggunaan obat ditinjau kembali.

b. Faktor obat

Dosis dan durasi penggunaan obat merupakan faktor penting yang dapat mempengaruhi munculnya efek samping obat. Konsumsi obat dosis tinggi atau dalam jangka waktu yang panjang dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi yang merugikan. Sebagai contoh penggunaan paracetamol dosis tinggi secara terus menerus dapat menyebabkan hepatotoksik. Demikian pula, penggunaan kortikosteroid oral pada jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping serius seperti *moon face*, hiperglikemia, hipertensi, dan lainnya. Sementara itu konsumsi anti inflamasi non steroid (AINS) secara berkepanjangan dapat menyebabkan iritasi dan nyeri lambung.

2. Reaksi Type B

Reaksi *type B* adalah reaksi hipersensitivitas yang tidak dapat diprediksi dan bersifat individual, terjadi 10-15% dari kejadian efek samping, dan 5-10% dari kejadian tersebut dinamakan alergi karena hal itu terjadi akibat adanya reaksi hypersensitive yang melibatkan suatu mekanisme imun (IgE, sel *T-mediated*, reaksi imun kompleks dan reaksi sitotoksik). Hal inilah yang menyebabkan patofisiologi pasien sangat buruk. Efek samping obat yang tidak dapat diperkirakan dari farmakologis obat yang diketahui

a. Efek samping akibat intoleransi obat (sensitivitas)

Intoleransi atau sensitivitas obat merupakan kondisi dimana seseorang menunjukkan respon terhadap dosis obat yang berada pada ambang terendah dari aksi farmakologis normal. Intoleransi berbeda dengan alergi

obat, karena tidak melibatkan mekanisme sistem imun. Kondisi ini tergolong jarang terjadi dan bersifat idiopatik (tidak diketahui penyebab pastinya), sehingga sulit untuk diprediksi, kecuali jika terdapat riwayat intoleransi sebelumnya pada individu atau riwayat serupa dalam keluarganya. Sebagian penyebab intoleransi obat diketahui karena variasi metabolisme obat secara genetik.

b. ESO akibat hipersensitif obat

Sistem kekebalan tubuh berperan penting dalam melindungi tubuh dari penyakit serta berbagai zat yang berpotensi membahayakan. Namun, terdapat kondisi ketika sistem imun bereaksi secara tidak tepat atau berlebihan terhadap rangsangan tertentu, yang justru menimbulkan dampak merugikan. Respon yang berlebihan ini dikenal dengan hipersensitivitas yaitu kondisi dimana sistem imun menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan, mulai dari gangguan ringan hingga berpotensi fatal.

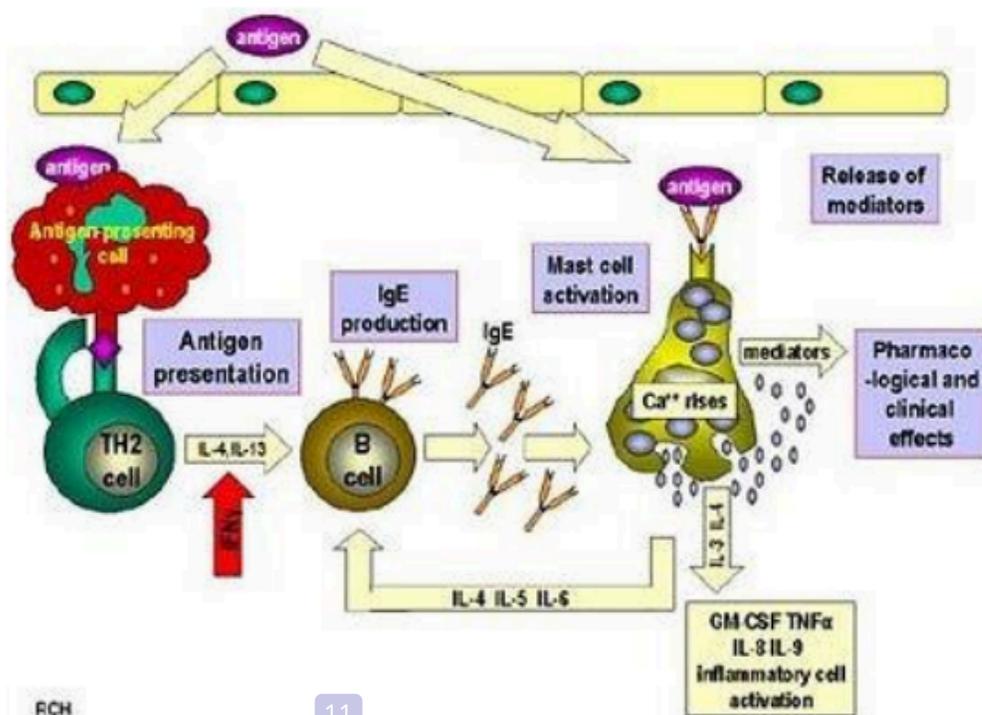
Hipersensitivitas mencakup berbagai bentuk gangguan mulai dari alergi ringan, reaksi anafilaksis, hingga penyakit autoimun. Pada umumnya, reaksi hipersensitivitas diawali dengan paparan terhadap suatu zat pemicu (antigen). Setelah tubuh melakukan kontak awal dengan antigen tersebut, sistem imun membentuk respon-namun secara berlebihan-yang kemudian menimbulkan gejala klinis. Menurut klasifikasi Gell dan Coombs reaksi Hipersensitivitas dibagi menjadi lima tipe sebagai berikut:

- 1) tipe I - Hipersensitif Anafilaktik: reaksi cepat yang dimediasi oleh antibodi IgE, seperti pada alergi makanan atau sengatan serangga.
- 2) tipe II- Hipersensitif Sitotoksik: melibatkan antibodi yang menyerang sel tubuh sendiri, seperti pada anemia hemolitik.

- 3) tipe III- Hipersensitif Kompleks Imun: terbentuknya kompleks antigen-antibodi yang mengendap di jaringan dan menyebabkan peradangan, seperti pada lupus eritematosus sistemik.
- 4) tipe IV- Hipersensitif yang Dimediasi Sel (Cell-Mediated/Delayed Type): reaksi lambat yang dimediasi oleh limfosit T, seperti dermatitis kontak atau tuberkulosis.
- 5) tipe V- Hipersensitivitas Stimulasi Berlebihan (stimulatory hypersensitivity) dimana antibodi menstimulasi sel secara abnormal, seperti pada penyakit Graves.

1) Reaksi Hipersensitivitas Tipe I

Hipersensitivitas tipe I terjadi ketika sistem imun merespon secara berlebihan terhadap suatu antigen atau alergen. Reaksi ini terbagi menjadi dua fase yaitu reaksi alergi fase cepat (RAFC) dan reaksi alergi fase lambat (RAFL). RAFC berlangsung dengan cepat, biasanya dalam beberapa menit setelah terpapar alergen. Selanjutnya, reaksi diikuti oleh RAFL yang muncul beberapa jam kemudian, ditandai dengan proses inflamasi akibat infiltrasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil, eosinofil, dan makrofag. Kedua fase tersebut secara bersama sama membentuk respon hipersensitivitas tipe I terhadap alergen.



Gambar 7.1 Contoh: urtikaria (hives), eksim atau dermatitis atopik (eczema), rinitis alergi (hay fever), konjungtivitis alergi, alergi makanan dan asma

2) Reaksi Hipersensitivitas *Tipe II*

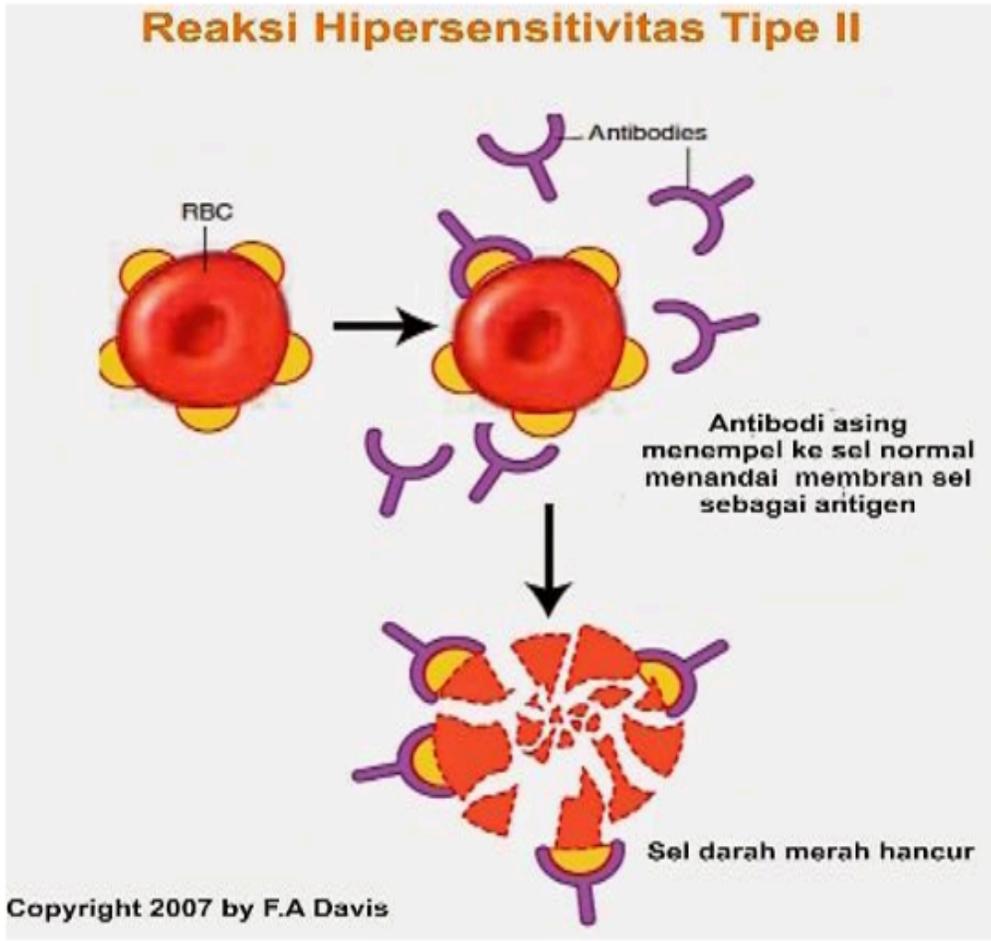
Reaksi ini merupakan bentuk sitotoksitas yang dimediasi oleh antibodi, khususnya immunoglobulin G (IgG) atau immunoglobulin M (IgM) terhadap antigen spesifik. Antigen yang terlibat umumnya bersifat endogen, namun dapat pula berupa zat kimia eksogen yang berikatan dengan membran sel, sehingga dikenali sebagai target oleh sistem imun. Antibodi yang terbentuk mampu mengaktivasi sel K efektor seperti sel natural killer (NK), melalui interaksi dengan reseptor Fc, dan memicu mekanisme Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC). Contoh: Reaksi transfusi darah yang tidak kompatibel dan inkompatibilitas Rhesus (Rh incompatibility).

Dapat menimbulkan *Graves Disease* yang disebabkan karena produksi hormon tiroid yang berlebihan (hipertiroidisme), normalnya hormon tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid yg terdapat pada leher

yang berfungsi mengatur proses metabolisme dalam tubuh dan berpengaruh pada hampir semua organ tubuh.

Produksinya dipengaruhi Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

Pada Graves Disease terdapat antibodi yang dikenali TSH sehingga produksi tiroid menjadi semakin banyak karena adanya ikatan antara antibodi dengan reseptor TSH



Gambar 7.2 Reaksi Imun Tipe 2

3) Reaksi Hipersensitivitas Tipe III

Mekanisme: Adanya kompleks Antigen-antibodi IgM atau IgG bebas di jaringan menyebabkan terjadinya kompleks imun. Komplek imun yang terbentuk dapat mengendap di berbagai jaringan tubuh, termasuk pada dinding pembuluh darah atau

sirkulasi sistemik, sehingga memicu respon peradangan lokal. Aktivasi sistem komplemen dalam proses ini menghasilkan pelepasan faktor kemotaktik bagi makrofag. Makrofag yang direkrut ke lokasi tersebut kemudian melepaskan berbagai enzim proteolitik dan mediator inflamasi yang berpotensi merusak jaringan sekitarnya.

Apabila kompleks imun mengendap di jaringan ginjal, hal ini dapat memicu glomerulonefritis yaitu suatu bentuk peradangan ginjal pada glomerulus. Reaksi hipersensitivitas tipe 3 umumnya berkembang dalam rentang waktu 4 hingga 10 hari setelah paparan terhadap antigen. Kompleks imun yang bersirkulasi dalam sistem peredaran darah dapat menimbulkan manifestasi alergi klinis, termasuk penyakit serum, glomerulonefritis kompleks imun, serta sindrom-sindrom yang menyerupai penyakit autoimun sistemik seperti *systemic Lupus Erythematosus*, *Erythema Nodosum*, *Polyarteritis Nodosa*, *Rheumatoid Arthritis*, dan reaksi terhadap *Wuchereria Bancrofti* pada kasus filariasis (*Elephantiasis*).

4) Reaksi Hipersensitivitas Tipe IV

Reaksi ini dikenal sebagai hipersensitif tipe lambat (*delayed type hipersensitivitas*, DTH) yang dimediasi oleh sel limfosit T spesifik terhadap antigen tertentu. Manifestasi klinis biasanya muncul lebih dari 24 jam setelah tubuh terpapar antigen. Reaksi ini terjadi akibat aktivasi sel T yang telah mengalami sensitisasi sebelumnya, yang kemudian memicu respon imun seluler berlebihan dan menyebabkan peradangan lokal. Mekanisme utama melibatkan kerusakan jaringan oleh sel T efektor dan makrofag yang teraktivasi. Proses ini memerlukan waktu yang relatif panjang karena mencakup tahapan aktivasi dan diferensiasi sel T, sekresi berbagai sitokin dan

kemokin, serta akumulasi makrofag dan leukosit lainnya di area yang terkena paparan.

Beberapa contoh umum dari hipersensitivitas tipe IV adalah hipersensitivitas *pneumonitis*, *contact hypersensitivity* (seperti, dermatitis kontak), reaksi hipersensitivitas tipe lambat kronis (*delayed type hypersensitivity*, DTH). Berdasarkan waktu onset gejala, gambaran serta karakteristik histologinya hipersensitivitas tipe IV dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori utama. Rincian dari masing masing kategori tersebut disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 7.1 Reaksi Hipersensitivitas Tipe IV

Tipe	Waktu reaksi	Penampakan klinis	Histologi	Antigen dan situs
Kontak	48-72 jam	Eksem (ekzema)	Limfosit, diikuti makrofag; edema epidermidis	Epidermal (senyawa organik, jelatang atau <i>poison ivy</i> , logam berat, dll.)
Tuberkulin	48-72 jam	Pengerasan (indurasi) lokal	Limfosit, monosit, makrofag	Intraderma (tuberkulin, lepromin, dll.)
Granuloma	21-28 hari	Pengerasan	Makrofag, <i>epitheloid</i> dan sel raksaksa, fibrosis	Antigen persisten atau senyawa asing dalam tubuh (tuberkulosis, kusta, etc.)

Contoh: Reaksi Tuberkulin (Tes Mantoux), Dermatitis kontak. Tes Mantoux digunakan untuk mendiagnosa infeksi *Mycobacterium tuberculosis* setelah penyuntikkan. Cara Kerja: dengan menyuntikkan antigen tuberkulin dibawah kulit (intradermal). Mekanisme hypersensitive *type IV* menyebabkan hasil tes ini baru bisa dibaca dalam 48-72 jam. Antigen (seperti jaringan transplantasi) dan mikroorganisme intraseluler termasuk virus, mikobakterium. Selain itu, zat kimia tertentu yang memiliki kemampuan menembus lapisan kulit juga dapat bertindak sebagai haptan. Zat ini akan berikatan dengan protein intraseluler tubuh, membentuk kompleks antigenik yang dikenali oleh sistem imun seluler.

c. Efek samping obat pseudoalergi obat

Reaksi yang menyerupai alergi dapat terjadi sebagai efek samping dari penggunaan obat-obatan tertentu. Reaksi ini biasanya muncul saat obat pertama kali diberikan atau ketika dosisnya ditingkatkan. Berbeda dengan reaksi alergi yang melibatkan mekanisme imun spesifik, reaksi ini bersifat idiosinkratik, tidak terjadi pada semua individu, dan umumnya sulit diprediksi sebelumnya.

d. Efek samping obat akibat idiosinkrasi

Reaksi idiosinkrasi pada pengguna obat ACE Inhibitor menyebabkan Angioedema. Terjadi pada 0,5% pasien yang menjalani pengobatan dg ACE Inhibitor, Lupus yang diinduksi Prokainamida, Obat yang menimbulkan Hepatotoksik

3. Reaksi Tipe C = Chronic

Penggunaan jangka lama, akumulasi obat, makin lama Efek samping obat yang timbul akibat penggunaan obat jangka lama, tergantung dosis dan waktu. NSAID menyebabkan gangguan fungsi ginjal, Glukokortikoid menyebabkan osteoporosis, Asetaminophen = hepatotoxic

4. Type D: Delayed effect

Penggunaan obat dalam jangka panjang, meskipun obat tersebut tidak bersifat kumulatif, tetap dapat menimbulkan efek samping yang muncul secara tertunda. Dalam beberapa kasus, gejala baru dapat timbul bahkan setelah penghentian obat, sehingga menyulitkan identifikasi penyebabnya. Efek samping ini umumnya tergantung pada dosis dan memerlukan pemantauan jangka panjang.

Contoh: Primaquin menyebabkan Katarak.

5. Type E: End of use Withdrawal Syndrome. Setelah

penggunaan jangka Panjang Tiba-tiba obat dihentikan Contoh obat Kortikosteroid, Narkotika.

6. *Type F = Failure of Efficacy*

Kegagalan terapi yang tidak terduga, dimana obat meningkat dan menurunkan kemanjuran yang tidak diinginkan. Pada umumnya terjadi akibat interaksi obat dan tergantung dosis.

7. Efek Teratogenik

Obat-obatan yang memiliki efek teratogenik sangat membahayakan bagi janin, karena dapat memengaruhi perkembangan janin tersebut (Katzung & Trevor, 2012). Obat dapat melintasi plasenta sehingga janin yang sedang berkembang dapat terpapar dan menimbulkan efek farmakologi maupun efek teratogenik (Katzung & Trevor, 2012).

C. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat bersifat merugikan atau menguntungkan, yang terjadi antara obat dengan obat, obat dengan makanan, obat dengan suplemen atau dengan kondisi kesehatan pasien itu sendiri. Efek yang timbul dapat berupa peningkatan konsentrasi salah satu obat, penurunan efek terapeutik obat lain atau bahkan menghilangkan efektifitas obat tersebut yang berpotensi menyebabkan efek samping. Beberapa studi menunjukkan bahwa proporsi interaksi obat antar obat pada pasien rawat-inap berkisar antara 2,2% hingga 30% sementara pada pasien-pasien rawat jalan antara 9,2% hingga 70,3%, data ini menggabungkan interaksi yang signifikan serta yang berpotensi atau masih bersifat teoritis. Salah satu contoh interaksi obat yang menguntungkan antara lain Penisilin dengan Probenesid, Dimana Probenesid menghambat sekresi Penisilin di tubuli ginjal sehingga meningkatkan kadar Penisilin dalam plasma dan dengan demikian meningkatkan efektivitasnya dalam terapi gonore.

Interaksi obat, menurut hebatnya kejadian yang terjadi dapat digolongkan dalam tingkatan seperti ini:

1. Minor (tidak signifikan)
2. Moderat (Perlu monitoring)
3. Mayor (Tidak boleh diberikan)

Berdasarkan mekanisme terjadinya interaksi-obat dapat dikelompokkan dalam tiga kategori yaitu:

1. Interaksi secara farmasetik (inkompatibilitas).
2. Interaksi secara farmakokinetik
3. Interaksi secara farmakodinamik.

1. Interaksi farmasetik:

Interaksi farmasetik disebut juga inkompatibilitas atau obat yang tidak tercampurkan, bersifat langsung secara fisik atau kimiawi, misalnya terjadinya endapan, perubahan warna yang tidak terdeteksi (invisible), yang pada akhirnya dapat menurunkan aktivitas obat. Interaksi ini terjadi diluar tubuh manusia, sebelum obat diberikan kepada pasien. Salah satu contoh umum adalah interaksi obat dengan cairan infus sering terjadi, dimana lebih dari 100 macam obat tidak dapat dicampur dengan cairan infus tertentu. Contoh Fenitoin akan mengendap jika dilarutkan dalam larutan dextrose 5%.

2. Interaksi farmakokinetik:

Interaksi yang terjadi selama proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dapat mempengaruhi kadar plasma obat, baik dengan meningkatkan maupun menurunkan konsentrasi obat tersebut. Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat secara langsung diterapkan pada obat lain dalam golongan yang sama, karena adanya perbedaan sifat fisikokimia yang mendasar, yang menyebabkan variasi dalam profil farmakokinetik masing masing obat.

a. Interaksi dalam proses Absorpsi

Mekanisme interaksi yang melibatkan absorpsi gastrointestinal dapat terjadi melalui beberapa cara, antara lain:

1) Secara langsung, sebelum absorpsi

Interaksi yang terjadi secara langsung sebelum obat diabsorpsi menyebabkan terganggunya proses absorpsi yang dapat dicegah dengan memberikan jarak waktu antar pemberian obat, mis 2 jam. Sebagai contoh: pemberian Tetrasiklin₇ atau Fluorokuinolon bersama Kation multivalent (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} dalam antasida, Ca^{2+} dalam susu, Fe^{2+} dalam suplemen besi) dapat menyebabkan pembentukan kompleks kelat yang tidak dapat diabsorpsi oleh tubuh. Hal ini mengakibatkan penurunan jumlah obat yang terabsorpsi, termasuk penurunan absorpsi zat besi (Fe^{3+}).

2) Perubahan pH cairan gastrointestinal

Penyerapan obat di gastrointestinal dipengaruhi berbagai faktor, termasuk pKa obat, kelarutannya dalam lemak, pH saluran cerna dan parameter lain. Penyerapan aspirin di lambung jauh lebih besar pada pH rendah daripada pH tinggi. Pemberian Antasida, H₂ bloker atau penghambat pompa proton menaikkan pH cairan saluran cerna, yang menyebabkan peningkatan kelarutan obat yang bersifat asam, seperti aspirin. Pada suasana alkalis aspirin lebih banyak terionisasi, yang menyebabkan penurunan laju penyerapan persatuan luas area, meskipun secara keseluruhan penyerapan masih lebih cepat karena luas area penyerapan yang lebih besar di usus halus. Suasana alkalis dalam saluran cerna akan mengurangi kelarutan obat-obatan bersifat basa (mis Ketokonazol) sehingga mengurangi penyerapan obat tersebut. Sebaliknya, pH alkalis dapat mengurangi kerusakan obat yang tidak stabil dalam suasana asam (mis

Penisilin G, eritromisin) sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya. Selain itu suasana alkalis dapat mengurangi absorpsi zat besi yang lebih baik diserap dalam kondisi asam. Contoh pemberian Antasida, H₂Bloker (penghambat pompa proton) jika diberikan bersama Aspirin, akan meningkatkan absorpsi Aspirin (obat yang bersifat asam).

3) Perubahan waktu pengosongan lambung dan waktu transit dalam usus (motilitas saluran cerna), dapat mempengaruhi penyerapan obat. Obat-obatan seperti antikolinergik, antidepresan trisiklik, analgesic narkotik, Al(OH)₃ dalam antasida dapat memperpanjang waktu pengosongan lambung sehingga memperlambat penyerapan obat-obat seperti Parasetamol, diazepam, propranolol, fenilbutazon, jika diberi bersamaan.

4) Kompetisi untuk transporter di saluran cerna

Bioavailabilitas oral beberapa obat dapat terbatas oleh aksi obat protein transporter, yang memfasilitasi pengeluaran obat yang telah diserap kedalam lapisan usus kembali ke dalam lumen usus. Salah satu transporter obat yang paling dikenal adalah P-glikoprotein. Digoxin misalnya, merupakan substrat P-glikoprotein, dan obat-obatan yang menginduksi aktivitas protein ini, seperti rifampisin (rifampisin), dapat menurunkan bioavailabilitas digoxin dengan meningkatkan pemompaan kembali obat tersebut ke dalam usus.

a) Perubahan flora usus

Penggunaan antibiotika berspektrum luas dapat menghambat flora usus normal, yang dapat mengurangi konversi obat-obat tertentu menjadi bentuk aktifnya. Hal ini terjadi karena beberapa obat memerlukan metabolisme oleh mikroflora usus untuk menghasilkan komponen aktif yang diperlukan untuk efek terapeutiknya.

b) Efek toksis pada saluran cerna

Neomisin dapat mengurangi absorpsi dari Digoksin, Vitamin B12.

c) Mekanisme interaksi obat yang tidak diketahui.

Mekanisme interaksi obat yang belum diketahui penyebabnya, misal: $Al(OH)_3$ mengurangi jumlah absorpsi obat Propranolol, INH, indometasin

b. Interaksi yang terjadi pada proses Distribusi

Mekanisme yang terjadi pada proses distribusi antara lain:

1) Interaksi dalam ikatan protein Plasma

Mekanisme interaksi yang melibatkan proses distribusi terjadi karena pergeseran ikatan obat dengan protein plasma. Interaksi obat yang berhubungan dengan distribusi akan memiliki relevansi klinis apabila:

a) obat indeks memiliki tingkat ikatan protein plasma lebih dari 85%, volume distribusi (Vd) obat kurang dari 0,15 L/kg dan memiliki batas keamanan sempit.

b) obat presipitan berikatan dengan albumin pada tempat ikatan yang sama dengan obat indeks, serta kadarnya cukup tinggi untuk menempati dan menjenuhkan ikatan tersebut.

Sebagai contoh, fenilbutazon dapat menggeser warfarin (yang memiliki ikatan protein 99% dan volume distribusi (Vd) sebesar 0,14 L/kg), yang menyebabkan peningkatan kadar plasma bebas warfarin dan dan tolbutamid. Selain itu, fenilbutazon juga menghambat metabolisme kedua obat tersebut, sehingga meningkatkan konsentrasi plasma obat-obat ini.

- 2) Kompetisi untuk transporter membrane di sawar darah otak dan sawar darah dengan cairan serebrospinal.

Loperamid merupakan substrat dari P-glikoprotein (P-gp), sementara kuinidin sebagai substrat sekaligus penghambat P-gp di sawar darah-otak. Pemberian Loperamid bersama kuinidin akan menghambat aktivitas P-gp yang mengakibatkan loperamide mampu menembus sawar darah-otak dan menyebabkan efek samping sentral.

c. Interaksi yang terjadi pada metabolisme obat

Mekanisme interaksi dalam proses metabolisme dapat berupa:

- 1) Hambatan Metabolisme Obat
- 2) Induksi Metabolisme Obat
- 3) Perubahan aliran darah hepar

Mekanisme interaksi obat dalam proses metabolisme akan dibahas di bawah ini yakni:

- 1) Hambatan Metabolisme Obat

Mekanisme interaksi ini umumnya terjadi pada obat-obat yang merupakan substrat enzim metabolisme sitokrom P450 (CYP) dalam mikrosom hati. Terdapat enam isoenzim CYP yang paling penting dalam metabolisme obat, dimana masing-masing isoenzyme memiliki substrat dan penghambatnya spesifik. Jika suatu substrat diberikan bersamaan dengan penghambat dari isoenzim yang sama, kadar plasma substrat tersebut akan meningkat, yang berpotensi memperkuat efek terapeutik atau bahkan menyebabkan toksisitas. Dari berbagai isoenzim CYP, CYP3A4/5 memiliki peran dominan, karena bertanggung jawab dalam metabolisme sekitar 50% dari total obat-obatan yang beredar. Akibatnya penghambatan terhadap isoenzyme ini memiliki dampak signifikan dan dapat memicu interaksi dengan berbagai jenis obat. Beberapa inhibitor kuat

³ CYP3A4/5 meliputi ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, dan klaritromisin.

³ Jika substrat dari suatu isoenzim merupakan obat dengan margin keamanan yang sempit, maka penghambatan metabolisme⁹ obat tersebut dapat menyebabkan efek toksik. Oleh karena itu, dosis substrat harus dikurangi jika obat tersebut diberikan bersamaan penghambat bisa menjadi kontraindikasi jika akumulasi obat substrat dapat menimbulkan bahaya bagi pasien.

Obat yang dapat dimetabolisme oleh beberapa isoenzim sitokrom P450 (CYP), umumnya kurang terpengaruh oleh penghambatan pada satu isoenzim tertentu, karena proses metabolisme masih dapat berlangsung melalui jalur isoenzim lainnya. Namun, penghambatan metabolisme akan menjadi lebih signifikan jika obat tersebut mengalami kejenuhan metabolik, seperti pada fenitoin atau pada kondisi khusus seperti penyakit hati yang berat, status gizi yang buruk, usia ekstrim (sangat muda atau sangat tua), atau kelainan genetika, yang mengakibatkan aktivitas enzim metabolisme menjadi rendah.

¹ 2) Induksi Metabolisme Obat

Obat-obat yang larut dalam lemak dapat menginduksi sintesis enzim metabolisme di hati dan mukosa saluran pencernaan. Beberapa contoh obat yang memiliki efek ini meliputi fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, etanol, DDT dan Lindan. Induksi enzim ini, yang bergantung pada dosis dan jenis obat, umumnya terjadi dalam waktu 1 hingga 4 minggu. Waktu yang dibutuhkan untuk hilangnya efek induksi setelah obat penghentian obat penginduksi cenderung serupa dengan durasi induksi itu sendiri.

Bergantung pada jenis enzim yang diinduksinya, zat penginduksi dapat mempercepat metabolisme beberapa obat, sementara obat lainnya mungkin tidak terpengaruh. Jika metabolit yang dihasilkan sedikit atau tidak mempunyai efek farmakologis, induksi ini dapat mengurangi efek terapeutik obat tersebut, yang mengarah pada kebutuhan untuk meningkatkan dosis (menyebabkan toleransi farmakokinetik). Sebaliknya, jika metabolit yang terbentuk lebih aktif atau bersifat toksik, penginduksi dapat meningkatkan efek terapeutik atau toksisitas obat.

3) Perubahan Aliran darah Hepar

Propranolol dapat menurunkan curah jantung dan menyebabkan vasokonstriksi, yang pada gilirannya mengurangi menurunkan aliran darah ke hati. Jika diberikan bersamaan dengan obat-obatan seperti Lidokain, nitrogliserin, morfin, penurunan aliran darah ini dapat mempengaruhi metabolisme obat-obat tersebut. Pada obat yang dimetabolisme tinggi, klirens hepatic obat tersebut sangat dipengaruhi oleh perubahan aliran darah ke hati.

d. Interaksi yang terjadi pada proses ekskresi obat

Seperti halnya penyerapan obat di usus, reabsorpsi pasif obat tergantung pada kelarutan obat dalam bentuk non-ionisasi yang larut dalam lemak, yang dipengaruhi oleh pKa dan pH urin. Jika pH urin meningkat maka urin menjadi alkalis, ekskresi obat yang bersifat asam lemah, seperti vit C dan NSAIDs akan meningkat. Sebaliknya, jika pH urin menurun, dan menjadi lebih asam, reabsorpsi tubuler obat yang bersifat basa lemah akan berkurang, sehingga memperbesar ekskresi obat tersebut. Interaksi ini berlangsung di ginjal:

1) Gangguan Ekskresi Ginjal akibat kerusakan ginjal oleh obat

Beberapa obat seperti Aminoglikosida, Siklosporin, dan Amfoterisin B diketahui dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal. Ketika obat-obat ini diberikan bersama dengan obat lain yang besar eliminasinya melalui ginjal, hal tersebut dapat mengarah pada akumulasi obat-obat tersebut. Akumulasi ini dapat meningkatkan konsentrasi obat lain dalam tubuh, yang selanjutnya meningkatkan risiko terjadinya efek toksik. Sebagai ilustrasi apabila obat A menyebabkan kerusakan ginjal, maka proses eliminasi obat B, yang mayoritas terjadi melalui ginjal, akan terganggu, sehingga konsentrasi obat B dalam plasma meningkat, dan berpotensi menimbulkan efek toksik.

2) Kompetisi untuk sekresi aktif di tubulus Ginjal

Hambatan pada proses sekresi aktif di tubulus ginjal dapat terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obatnya dalam memanfaatkan sistem transport aktif yang sama. P-glikoprotein berperan dalam transport kation organik dan senyawa netral sedangkan protein resistensi multipel obat (Multidrug Resisten Protein /MRP) terutama menangani transport anion organik serta senyawa yang telah mengalami konjugasi. Kompetensi ini dapat mengurangi ekskresi obat, sehingga meningkatkan kadar plasma dan potensi toksisitasnya.

3) Perubahan pH urin

Seperti penyerapan obat di usus, reabsorpsi pasif obat di ginjal juga bergantung pada kelarutan obat dalam bentuk non-ionisasi yang bersifat lipofilik. Proses ini sangat dipengaruhi pKa obat dan pH urin. Ketika pH urin meningkat dan menjadi alkalis ekskresi obat bersifat asam lemah seperti vit C dan NSAIDs akan meningkat karena reabsorpsinya berkurang.

Sebaliknya pada kondisi urin yang bersifat asam (pH menurun), reabsorpsi tubuler terhadap obat-obatan yang bersifat basa lemah akan menurun, sehingga ekskresi obat tersebut meningkat. Perubahan ini dapat mempengaruhi klirens ginjal melalui perubahan dalam jumlah reabsorpsi pasif di tubulus ginjal, dan menjadi signifikan secara klinis apabila:

- a) Fraksi obat yang diekskresikan utuh oleh ginjal cukup besar (lebih dari 30%)
 - b) Obat berupa basa lemah dengan pKa 6,0-12,0 atau asam lemah dengan pKa 3,0-7,5
- 4) Perubahan kesetimbangan Natrium tubuh total

Penggunaan diuretik seperti tiazid dan diuretic kuat menyebabkan peningkatan ekskresi natrium melalui urin. Sebagai mekanisme kompensasi, Apabila Litium diberikan bersamaan, ion Litium akan mengalami reabsorpsi melalui jalur yang sama seperti natrium sehingga meningkatkan kadar litium dalam plasma dan berpotensi menimbulkan toksisitas. Sebaliknya, obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang menyebabkan retensi natrium, juga dapat menghambat ekskresi litium, sehingga penggunaan bersamaan antara AINS dan litium juga meningkatkan risiko toksisitas litium.

13

3. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi Farmakodinamik adalah jenis interaksi antar obat yang terjadi ketika dua atau lebih obat mempengaruhi sistem reseptor, tempat aksi, atau mekanisme fisiologis yang sama yang menyebabkan terjadinya hal-hal berikut:

- a. Efek Aditif
- b. Efek Sinergisme
- c. Efek Antagonisme,

Tidak Dalam interaksi farmakodinamik, tidak terjadi perubahan kadar obat dalam plasma, karena interaksi terjadi pada tingkat efek farmakologis. Interaksi ini sangat

bermanfaat dalam praktik klinis karena efeknya dapat diprediksi, terutama jika mekanisme kerja obat telah diketahui dengan baik. Selain itu karena penggolongan obat didasarkan ¹ pada kesamaan efek farmakodinamiknya, interaksi yang terjadi pada suatu obat dapat diekstrapolasikan ke obat lain dalam golongan yang sama, sehingga membantu dalam merencanakan terapi kombinasi yang aman dan efektif.

a. Interaksi pada reseptor

Interaksi farmakodinamik yang terjadi pada reseptor yang sama, umumnya melibatkan mekanisme antagonisme antara agonis dan antagonis terhadap reseptor tersebut. Dalam hal ini, obat antagonis akan menghambat atau menurunkan efek dari agonis yang berkompetisi pada tempat pengikatan reseptor. Contohnya adalah interaksi Vitamin K, yang berperan sebagai agonis pada reseptor vitamin K di hati dan antikoagulan golongan kumarin (misalnya Warfarin) yang bertindak sebagai antagonis vitamin K dengan menghambat siklus regenerasinya, sehingga mengganggu proses pembekuan darah.

¹⁵ **b. Interaksi Fisiologik**

Interaksi obat yang terjadi pada sistem fisiologik yang sama dapat menghasilkan potensial (peningkatan efek) atau antagonisme (penurunan efek), tergantung pada mekanisme kerja masing-masing obat.

Interaksi ini tidak memerlukan keterlibatan reseptor yang sama, namun berpengaruh pada jalur fisiologis yang saling berhubungan, sehingga memodulasi respon farmakologis secara sinergis atau saling meniadakan

Tabel 7.2 Interaksi Fisiologik

Kombinasi obat antihipertensi dapat berupa aditif/sinergisme		
Antihipertensi	AINS (retensi air dan garam)	Menurunkan efek antihipertensi
Antidiabetik	Tiazid, kortikosteroid	Menurunkan efek antidiabetik
Aminoglikosida	Furosemid	Menaikkan risiko ototoksisitas dan nefrotoksisitas

c. Perubahan dalam kesetimbangan cairan dan elektrolit

Perubahan pada sistem fisiologi akibat interaksi obat dapat memodifikasi efek farmakologis, terutama pada obat-obatan yang bekerja di jantung, transmisi neuromuskular dan ginjal, karena organ-organ ini sangat sensitif terhadap perubahan lingkungan fisiologis seperti elektrolit, pH dan tekanan perfusi.

Tabel 7.3 Perubahan dalam kesetimbangan cairan dan elektrolit

Obat A	Obat B	Efek
Digitalis	Diuretik, Amfoterisin B	Hipokalemia oleh obat B sehingga meningkatkan toksisitas obat A
Diuretik hemat K	Penghambat ACE	Hiperkalemia
Antihipertensi	AINS	Retensi air dan garam oleh obat B sehingga menurunkan efek obat A

d. Gangguan mekanisme ambilan Amin di ujung saraf adrenergic

Obat-obatan penghambat saraf adrenergik (guanetidin, debrisoquin, dan guanadrel) bekerja dengan cara diambil oleh ujung saraf adrenergik melalui mekanisme transport aktif yang sama dengan

norepinefrin. Proses pengambilan ini sangat penting untuk memungkinkan efek antihipertensi dari obat tersebut. Namun, mekanisme ini dapat dihambat secara kompetitif oleh senyawa simpatomimetik, seperti fenilefrin, fenilpropanolamin, efedrin, pseudoefedrin (yang sering ditemukan dalam obat flu) serta agen penekan nafsu makan misalnya amfetamin, mazindol), antidepresan trisiklik (seperti amitriptilin, imipramine, desipramine, maprotiline) kokain dan fenotiazin (klorpromazin). Akibatnya, obat-obat ini dapat menurunkan atau meniadakan efek hipotensi dari penghambat saraf adrenergik.

e. **Interaksi dengan penghambat monoamine oksidase (penghambat MAO)**

Obat yang digunakan saat ini adalah moklobemid yang bersifat reversible. Penghambat MAO yang irreversible sudah tidak digunakan lagi karena menimbulkan banyak masalah.

Tabel 7.4 Interaksi dengan penghambat monoamine oksidase

Obat	Efek
Petidin, dekstrometorfan	Sindrom serotonin (hindari)
Triptofan	Menurunkan dosis triptofan
Antidepresan trisiklik	Menurunkan dosis obat

Untuk mencegah atau mengurangi terjadinya interaksi obat yang tidak dikehendaki ada beberapa hal berikut ini yang dapat dipertimbangkan:

- a. Memberikan jenis/jumlah obat sesedikit mungkin pada pasien, termasuk pemberian obat-obat OTC, dan obat-obat herbal yang tidak diperlukan, guna meminimalkan potensi interaksi.
- b. Mewaspadaikan penggunaan obat pada kelompok berisiko tinggi seperti anak-anak, lansia, pasien dengan penyakit yang sangat berat, pasien dengan adanya gangguan

fungsi hati atau ginjal, karena mereka lebih rentan mengalami efek interaksi obat

- c. Perlu kehati-hatian dalam penggunaan obat-obat rentang terapeutik sempit seperti antikoagulan, digitalis, antidiabetik, antiaritmia, antikonvulsan antipsikotik antidepresan, immunosupresan dan sitostatika. Demikian pula, hindari penggunaan bersamaan dengan inhibitor kuat enzim CYP seperti ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin) tanpa pemantauan yang ketat..
- d. Melakukan pemantauan terhadap tanda tanda klinis, gejala maupun parameter laboratorium secara berkala sangat penting untuk mendeteksi interaksi sedini mungkin. Jika interaksi terjadi, intervensi segera seperti penyesuaian dosis atau penghentian salah satu obat dapat dilakukan.
- e. Disarankan mengonsumsi obat menggunakan air putih, bukan dengan jus buah, teh atau susu, karena beberapa komponen dalam minuman tersebut dapat mempengaruhi penyerapan atau metabolisme obat.

DAFTAR PUSTAKA

- A. S. (2016). Interaksi Obat. In Farmakologi dan Terapi Ed. 6 (pp. 868-881).
- Badan POM RI. (2012). Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (Meso) Bagi Tenaga Kesehatan. Jakarta: Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapeutik dan PKRT.
- Badan POM RI. (2013). Drug for Patient Safety. Buletin MESO, No. ISSN: 0852-6184, Volume 31, N0. 1 Edisi Juni.
- Brunette, S. A. (2014). A Clinical and Forensic Guide. In Handbook of Drug Interaction.
- Cipolle, R. J., Strand, L. M., & Morley, P. C. (2007). Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide, @nd Edition. The McGraw-Hill Companies.
- Hoan, T. T., & Kirana, R. (2013). In Obat-Obat Penting (pp. 50-54).
- Palleria, C., Paolo, A. D., Giofre, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A.,... Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction and Their Implication in Clinical Management. In J Res Med Sci. (pp. 601-610).
- Rusli, & Chaliks, R. (2013). In Buku Ajar Farmasi Klinik. Poltekkes Makassar.
- Siregar, C., J.P., & Kumolosari, E. (2006). In Farmasi Klinik: Teori dan Penerapan. Jakarta: Buku Kedokteran, EGC.
- Siregar, C., J.P., & Lia, A. (2003). In Teori dan Penerapan Farmasi Rumah Sakit. Jakarta: BUKU Kedokteran EGC.
- Syamsudin. (2011). In Buku Ajar Farmakologi Efek Samping Obat. Salemba Medika.
- Syamsudin. (2011). In Buku Ajar Farmakologi Efek Samping Obat. Salemba Medika\.
- Tan Hoan Tjai, & Kirana Rahardja. (2007). In Obat-Obat PEnting (pp. 39-42). Gramedia Jakarta ED-6.

EFEK SAMPING OBAT DAN INTERAKSI OBAT

ORIGINALITY REPORT

22%

SIMILARITY INDEX

22%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	docplayer.info Internet Source	4%
2	repository.penerbiteureka.com Internet Source	3%
3	doku.pub Internet Source	2%
4	lib.ui.ac.id Internet Source	2%
5	123dok.com Internet Source	2%
6	digilib.esaunggul.ac.id Internet Source	1%
7	journal.unair.ac.id Internet Source	1%
8	text-id.123dok.com Internet Source	1%
9	qdoc.tips Internet Source	1%
10	bloistimewa.blogspot.com Internet Source	1%
11	vdocuments.site Internet Source	1%
12	idoc.pub Internet Source	1%
13	www.scribd.com Internet Source	

1 %

14

repository.ubaya.ac.id

Internet Source

1 %

15

repository.unfari.ac.id

Internet Source

1 %

16

bppsdmk.kemkes.go.id

Internet Source

1 %

17

slideplayer.info

Internet Source

1 %

18

web.stfm.ac.id

Internet Source

1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On