

Potential Drug Interactions among Medical Intensive Care Unit Patients at a Private Hospital in Central Java, Indonesia

Potensi Interaksi Obat pada Pasien Medical *Intensive Care* Unit di Rumah Sakit Swasta Jawa Tengah, Indonesia

Mia Kusumawardani ^a, Zakky Cholisoh ^{a*}

^a Faculty of pharmacy, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Sukoharjo, Jawa Tengah, Indonesia.

*Corresponding Author: zakky.cholisoh@ums.ac.id

Abstract

Potential drug–drug interactions (pDDIs) are a major cause of medication-related problems in critically ill patients; however, evidence from intensive care units (ICUs) in Indonesia remains limited. This prospective cross-sectional study aimed to evaluate the prevalence, severity, and predictors of pDDIs among 100 patients admitted to the ICU of Kendal Islamic Hospital, Central Java, Indonesia, from June to July 2025. Medication data were extracted from electronic medical records and systematically screened using the DrugBank® database. Descriptive analysis, chi-square test, and binary logistic regression were performed. All patients experienced at least one pDDI, with a total of 4,938 pDDIs involving 50 distinct drug pairs. Moderate-severity interactions predominated (66.5%), followed by minor (23.4%) and major (10.1%) interactions, with the severity distribution differing significantly ($\chi^2 = 2,577.38$; $p < 0.001$). Fentanyl–ranitidine was the most frequently identified drug pair. Binary logistic regression identified age category as the only independent predictor of major pDDIs (OR = 3.531; 95% CI 1.564–7.975; $p = 0.003$), whereas sex and ICU length of stay were not significantly associated. These findings demonstrate the high burden of pDDIs among ICU patients and highlight the need for systematic pDDI screening and greater involvement of clinical pharmacists to improve medication safety.

Keywords: potential drug–drug interactions; intensive care unit; clinical pharmacy; medication safety; polypharmacy.

Abstrak

Potential drug–drug interactions (pDDIs) merupakan salah satu masalah terkait obat yang sering terjadi pada pasien kritis akibat kompleksitas terapi dan penggunaan berbagai jenis obat, namun data mengenai pDDIs pada pasien di unit perawatan intensif (Intensive Care Unit/ICU) di Indonesia masih terbatas. Penelitian cross-sectional prospektif ini bertujuan untuk mengevaluasi prevalensi, tingkat keparahan, dan faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian pDDIs pada pasien ICU di Rumah Sakit Islam Kendal, Jawa Tengah. Penelitian melibatkan 100 pasien yang dirawat selama periode Juni–Juli 2025 menggunakan teknik total sampling. Data penggunaan obat diperoleh dari rekam medis elektronik dan diidentifikasi menggunakan basis data DrugBank®. Analisis data dilakukan secara deskriptif, dilanjutkan dengan uji chi-square dan regresi logistik biner. Seluruh pasien (100%) mengalami sedikitnya satu pDDI, dengan total 4.938 pDDIs yang berasal dari 50 pasangan interaksi obat. Interaksi kategori moderat merupakan yang paling dominan (66,5%), diikuti oleh minor (23,4%) dan mayor (10,1%), dengan distribusi tingkat keparahan yang berbeda secara bermakna ($\chi^2 = 2.577,38$; $p < 0,001$). Pasangan obat fentanyl–ranitidin merupakan interaksi yang paling sering ditemukan. Analisis regresi logistik biner menunjukkan bahwa kategori usia merupakan satu-satunya prediktor independen kejadian pDDIs mayor (OR = 3,531; IK95%: 1,564–7,975; $p = 0,003$), sedangkan jenis kelamin dan lama rawat ICU tidak berhubungan secara bermakna. Temuan ini menunjukkan tingginya beban pDDIs pada pasien ICU dan menegaskan pentingnya skrining interaksi obat secara sistematis serta penguatan peran farmasi klinis untuk meningkatkan keselamatan pasien.

Kata kunci: potential drug–drug interactions; unit perawatan intensif; farmasi klinis; keselamatan pasien; polifarmasi.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i3.1740>

Article History:

Received: 14/05/2026,
Revised: 09/07/2026,
Accepted: 09/07/2026,
Available Online: 21/08/2026.

QR access this Article



Pendahuluan

Keselamatan pengobatan (*medication safety*) merupakan salah satu pilar utama keselamatan pasien dan telah menjadi prioritas kesehatan global selama lebih dari dua dekade [1,2]. Melalui *Third Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm*, World Health Organization (WHO) menargetkan penurunan sebesar 50% kejadian serius akibat kesalahan pengobatan yang dapat dicegah [3]. Meskipun demikian, *drug-related problems* (DRPs) masih menjadi penyebab penting morbiditas, mortalitas, serta peningkatan biaya pelayanan kesehatan [4]. Salah satu bentuk DRPs yang paling sering dijumpai adalah interaksi obat-obat (*drug-drug interactions*, DDI), yaitu perubahan efek suatu obat akibat pemberian bersamaan dengan obat lain yang dapat meningkatkan toksisitas atau menurunkan efektivitas terapi [5]. Tinjauan sistematis menunjukkan bahwa sekitar 17% *adverse drug events* (ADE) yang dapat dicegah pada pasien rawat inap berkaitan dengan DDI, sedangkan sekitar 1% pasien mengalami ADE yang termanifestasi secara klinis akibat interaksi obat [5,6].

DDI dapat terjadi melalui mekanisme farmakokinetik yang memengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat maupun melalui mekanisme farmakodinamik yang mengubah respons biologis terhadap terapi [7,8]. Dampak klinisnya bervariasi, mulai dari kegagalan terapi hingga toksisitas berat, seperti perdarahan akibat antikoagulan, aritmia karena pemanjangan interval QT, depresi sistem saraf pusat, dan cedera ginjal akut [9,10]. Oleh karena itu, identifikasi dan pencegahan DDI menjadi bagian penting dalam praktik farmasi klinis untuk meningkatkan keamanan penggunaan obat.

Risiko DDI meningkat secara signifikan pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (*intensive care unit*, ICU). Pasien ICU umumnya memiliki kondisi klinis yang kompleks, disfungsi multiorgan, ketidakstabilan hemodinamik, serta komorbiditas yang memerlukan terapi multidrug dengan 10–25 obat selama masa perawatan [11,12]. Selain tingginya kejadian polifarmasi, penggunaan obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit, perubahan regimen terapi yang cepat, serta gangguan fungsi hati dan ginjal semakin meningkatkan kemungkinan terjadinya *potential drug-drug interactions* (pDDIs) dan memperberat dampak klinisnya [13–15]. Penelitian sebelumnya melaporkan prevalensi pDDIs pada pasien ICU berkisar antara 46% hingga 98%, dengan sekitar 10–16% ADE yang dapat dicegah pada populasi ini berhubungan langsung dengan interaksi obat [16,17]. Polifarmasi merupakan faktor risiko independen terkuat, di mana setiap penambahan satu jenis obat meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi sebesar 10–15%, sedangkan usia lanjut turut meningkatkan risiko akibat perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik yang berkaitan dengan proses penuaan [18–20].

pDDIs merujuk pada kombinasi obat yang secara farmakologis berpotensi berinteraksi berdasarkan data mekanistik dan farmakokinetik/farmakodinamik yang terdokumentasi dalam basis data interaksi obat, tanpa memastikan bahwa interaksi tersebut telah bermanifestasi secara klinis pada pasien yang bersangkutan. Hal ini berbeda dengan *actual drug-drug interactions*, yaitu interaksi yang telah terbukti menimbulkan luaran klinis nyata, seperti perubahan parameter laboratorium, gejala klinis, atau kejadian tidak diinginkan yang teramati langsung pada pasien. Penelitian ini berfokus pada identifikasi pDDIs melalui penapisan basis data, bukan pada verifikasi luaran klinis aktual, sehingga istilah “potential” digunakan secara konsisten di sepanjang naskah untuk menggambarkan ruang lingkup penelitian secara akurat. Di Indonesia, pemantauan interaksi obat merupakan bagian dari pelayanan farmasi klinik sebagaimana diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit [21]. Meskipun demikian, bukti mengenai prevalensi, distribusi tingkat keparahan, serta faktor-faktor yang berhubungan dengan pDDIs pada pasien ICU di Indonesia masih terbatas. Sebagian besar penelitian yang tersedia bersifat deskriptif, berfokus pada kelompok obat tertentu, dan belum mengevaluasi karakteristik

pasien sebagai faktor yang berhubungan dengan kejadian maupun tingkat keparahan pDDIs [22,23]. Selain itu, perbedaan sensitivitas dan klasifikasi antarbasis data interaksi obat, seperti Micromedex®, Lexicomp®, Medscape®, dan DrugBank®, dapat menghasilkan interpretasi klinis yang berbeda sehingga diperlukan karakterisasi pDDIs yang sesuai dengan konteks pelayanan kesehatan lokal [24,25].

Berdasarkan kesenjangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi prevalensi dan distribusi tingkat keparahan *potential drug–drug interactions* pada pasien ICU di Rumah Sakit Islam Kendal, mengidentifikasi pasangan interaksi obat yang paling sering terjadi beserta implikasi klinisnya, serta mengevaluasi hubungan karakteristik pasien, meliputi usia, jenis kelamin, dan lama perawatan ICU, dengan kejadian serta tingkat keparahan pDDIs major. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkuat bukti ilmiah mengenai keamanan terapi obat pada pasien kritis dan menjadi dasar bagi pengembangan strategi pemantauan serta pencegahan interaksi obat dalam praktik farmasi klinis di Indonesia.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* prospektif yang dilaksanakan pada bulan Juni–Juli 2025 di Intensive Care Unit (ICU) Rumah Sakit Islam Kendal, Indonesia. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *total sampling*, sehingga seluruh pasien yang memenuhi kriteria penelitian diikutsertakan sebagai subjek penelitian.

Data yang digunakan merupakan data sekunder yang diperoleh dari *electronic medical records* (EMR). Sebanyak 100 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis, yaitu pasien yang menjalani perawatan di ICU selama ≥ 24 jam serta memiliki rekam medis yang lengkap, meliputi identitas pasien, riwayat penggunaan obat, hasil pemeriksaan laboratorium, tanda-tanda vital, diagnosis, dan terapi yang diberikan. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang menggunakan obat herbal selama masa perawatan atau menjalani perawatan di ICU selama < 24 jam.

Data yang diperoleh diekstraksi dan ditabulasi menggunakan Microsoft Excel 2019. Identifikasi *potential drug–drug interactions* (pDDIs) dilakukan menggunakan basis data DrugBank® (<https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>), dengan menilai mekanisme interaksi, konsekuensi klinis, serta rekomendasi tata laksana yang tersedia pada masing-masing pasangan obat.

Pemilihan DrugBank® sebagai basis data tunggal penapisan pDDIs pada penelitian ini didasarkan pada beberapa pertimbangan, yaitu cakupan interaksi yang komprehensif dan mencakup interaksi obat yang lebih luas, ketersediaan informasi mekanisme molekuler interaksi secara rinci (farmakokinetik maupun farmakodinamik), pembaruan basis data yang dilakukan secara berkala, serta aksesibilitas terbuka (*open-access*).

Bahan dan Alat

Bahan penelitian berupa data sekunder yang diperoleh dari basis data *Electronic Medical Records* (EMR) di Intensive Care Unit (ICU) Rumah Sakit Islam Kendal periode Juni–Juli 2025. Data yang dikumpulkan meliputi karakteristik demografi pasien, riwayat penggunaan obat, hasil pemeriksaan laboratorium, tanda-tanda vital, diagnosis, serta terapi yang diberikan selama menjalani perawatan di ICU. Rekam medis yang dianalisis mencakup profil farmakoterapi secara lengkap, meliputi nama obat, dosis, rute pemberian, frekuensi, dan lama pemberian obat.

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi komputer yang dilengkapi dengan perangkat lunak Microsoft Excel 2019 untuk proses ekstraksi dan tabulasi data, serta basis data DrugBank® sebagai instrumen untuk mengidentifikasi *potential drug–drug interactions* (pDDIs), mengevaluasi mekanisme interaksi, konsekuensi klinis, dan rekomendasi penatalaksanaan interaksi obat.

Hasil dan Pembahasan

Sebanyak 100 pasien ICU diikutsertakan dalam penelitian ini. Pasien perempuan mencakup 56,0% dari total populasi penelitian, sedangkan pasien laki-laki sebesar 44,0%. Mayoritas pasien (74,0%) termasuk dalam kategori dewasa (21–79 tahun), diikuti oleh pasien anak usia 0–10 tahun (16,0%) dan remaja usia 11–20 tahun (10,0%). Rerata usia pasien adalah $43,27 \pm 23,65$ tahun (rentang: 1–77 tahun; median: 52 tahun). Berdasarkan lama perawatan di rumah sakit, pasien dengan lama perawatan ICU selama 2–3 hari merupakan kelompok

terbanyak (47,0%), diikuti oleh pasien dengan lama perawatan 1–2 hari (45,0%) dan 3–4 hari (8,0%), dengan rerata lama perawatan sebesar $2,63 \pm 0,63$ hari.

Jumlah total obat yang diberikan kepada seluruh pasien adalah 2.063 obat, dengan rerata penggunaan sebanyak $20,63 \pm 8,57$ obat per pasien (rentang: 7–51 obat; median: 20 obat). Temuan ini menunjukkan tingginya tingkat polifarmasi, yang telah diketahui sebagai salah satu faktor risiko utama terjadinya *potential drug–drug interactions* (pDDIs) pada pasien dengan kondisi kritis. Berdasarkan distribusi menurut jenis kelamin, pasien Perempuan menyumbang pDDIs yang lebih besar dibandingkan pasien laki-laki, namun rerata pDDIs per pasien pada kategori major lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Karakteristik demografi dan klinis pasien disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Profil Penggunaan Obat pada Pasien ICU (N = 100)

Karakteristik	n(%)	Total Obat	DDIs			Total DDIs
			Major	Moderat	Minor	
Jenis Kelamin						
Perempuan	56 (56.0)	1,131	241	1,744	648	2,633
Laki-laki	44 (44.0)	932	256	1,540	509	2,305
Kelompok Usia						
0–10 tahun	16 (16.0)	184	36	246	85	367
11–20 tahun	10 (10.0)	155	27	206	78	311
21–79 tahun	74 (74.0)	1,724	434	2,832	994	4,260
Lama Rawat ICU						
1–2 hari	45 (45.0)	910	213	1,471	523	2,207
2–3 hari	47 (47.0)	954	242	1,547	546	2,335
3–4 hari	8 (8.0)	199	42	266	88	396

Prevalensi dan Distribusi Tingkat Keparahan *Potential Drug–Drug Interactions*

Seluruh pasien dalam penelitian ini (100%) mengalami sedikitnya satu *potential drug–drug interactions* (pDDIs), dengan total kumulatif sebanyak 4.938 pDDIs yang teridentifikasi pada seluruh populasi penelitian. Rerata jumlah pDDIs per pasien adalah $49,38 \pm 29,09$, dengan rentang 14–138 interaksi dan median sebesar 44. Hasil penapisan secara komprehensif mengidentifikasi 50 pasangan interaksi obat yang berbeda. Berdasarkan tingkat keparahannya, interaksi kategori moderat merupakan jenis yang paling dominan, yaitu sebanyak 3.284 kejadian (66,5%), diikuti oleh interaksi minor sebanyak 1.157 kejadian (23,4%) dan interaksi mayor sebanyak 497 kejadian (10,1%). Uji *chi-square* menunjukkan bahwa distribusi tingkat keparahan pDDIs berbeda secara bermakna ($\chi^2 = 2.577,38$; $df = 2$; $p < 0,001$), yang mengindikasikan bahwa proporsi kejadian pada masing-masing kategori keparahan tidak terdistribusi secara seragam (Tabel 2).

Table 2. Distribusi Potential Drug–Drug Interactions (pDDIs) Berdasarkan Tingkat Keparahan

Kategori Keparahan	Jumlah Pasangan Obat (n)	Total Kejadian (n)	Persentase (%)
Major	3	497	10.1
Moderate	36	3.284	66.5
Minor	11	1.157	23.4
Total	50	4.938	100.0

Keterangan : jumlah pasangan obat menunjukan banyaknya kombinasi obat yang berbeda (*unique drug pairs*) pada setiap kategori tingkat keparahan, sedangkan total kejadian menunjukan frekuensi kemunculan seluruh pasangan interaksi tersebut pada populasi penelitian.

Potential Drug–Drug Interactions yang Paling Sering Ditemukan

Tabel 3 menunjukkan sepuluh pasangan *potential drug–drug interactions* (pDDIs) dengan frekuensi kejadian tertinggi pada pasien ICU. Interaksi antara fentanil dan ranitidin merupakan pasangan interaksi yang paling dominan dengan 73 kejadian, termasuk kategori minor melalui mekanisme farmakokinetik berupa penurunan ekskresi ginjal ranitidin. Selanjutnya, interaksi ranitidin–ondansetron menempati urutan kedua dengan 64 kejadian dan diklasifikasikan sebagai interaksi moderat yang melibatkan penghambatan metabolisme melalui enzim sitokrom P450 (CYP).

Analisis Regresi Logistik terhadap Kejadian pDDIs Mayor

Hasil analisis regresi logistik disajikan pada Tabel 4. Kategori usia merupakan satu-satunya variabel yang berhubungan secara independen dan bermakna dengan kejadian pDDIs mayor (OR = 3,531; 95% CI

1,564–7,975; $p = 0,003$), yang menunjukkan bahwa setiap peningkatan satu tingkat kategori usia berhubungan dengan peningkatan risiko pDDIs mayor sebesar kurang lebih 3,5 kali. Jenis kelamin (OR = 1,698; 95% CI 0,540–5,339; $p = 0,365$) dan kategori lama rawat ICU (OR = 0,562; 95% CI 0,177–1,787; $p = 0,344$) tidak berhubungan secara bermakna dengan kejadian pDDIs mayor setelah dikontrol terhadap variabel lain dalam model.

Tabel 3. Potential Drug-Drug Interactions yang Paling Sering Ditemukan

Obat 1	Obat 2	Tingkat Keparahan	Mekanisme	Frekuensi (n).
Fentanyl	Ranitidine	Minor	Farmakokinetik (ekskresi)	73
Ranitidine	Ondansetron	Moderat	Farmakokinetik (metabolisme)	64
Ondansetron	Paracetamol	Moderat	Farmakokinetik (metabolisme)	57
Norepinephrine	Ranitidine	Moderat	Farmakokinetik	55
Fentanyl	Midazolam	Moderat	Farmakodinamik (SSP)	53
Piracetam	Ranitidine	Minor	Farmakokinetik (ekskresi)	43
Midazolam	Ondansetron	Moderat	Farmakodinamik (SSP)	41
Ceftriaxone	Paracetamol	Minor	Farmakokinetik (ekskresi)	39
Atracurium	Fentanyl	Moderat	Farmakodinamik	38
Phenytoin	Ranitidine	Moderat	Farmakodinamik	38

Tabel 4. Hasil Analisis Bivariat dan Analisis Regresi Logistik terhadap Kejadian pDDIs Mayor

Karakteristik	Ada pDDIs mayor (%)	Tidak Ada n (%)	n (%)	P Value	OR	95% CI
Jenis Kelamin						
Laki-laki	37 (84,1)	7 (15,9)	44 (44,0)	0,365	1,698	0,540-5,339
Perempuan	45 (80,4)	11 (19,6)	56 (56,0)			
Usia						
Lansia	32 (94,1)	2 (5,9)	34 (34,0)	0,003*	3,531	1,564-7,975
Dewasa	35 (85,4)	6 (14,6)	41 (41,0)			
Anak	15 (60,0)	10 (40,0)	25 (25,0)			
Lama rawat ICU						
≤ 3 hari	74(80,4)	18(19,6)	92 (45,0)	0,344	0,562	0,177-1,787
> 3 hari	8 (100,0)	8(100)	55 (55,0)			

Pembahasan

Analisis korelasi dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara karakteristik pasien dengan jumlah total *potential drug-drug interactions* (pDDIs) (Tabel 2). Hasil analisis menunjukan adanya korelasi positif yang kuat antara jumlah obat yang diterima pasien dengan jumlah total pDDIs ($r = 0,791$; $p < 0,001$). Hubungan ini mengindikasikan bahwa semakin banyak obat yang digunakan, semakin besar pula terjadinya interaksi obat. Selain itu, ditemukan korelasi positif sedang antara usia pasien dan jumlah total pDDIs ($r = 0,502$; $p < 0,001$), yang menunjukkan bahwa pasien dengan usia lebih lanjut memiliki kecenderungan mengalami beban interaksi obat yang lebih tinggi. Sebaliknya, lama perawatan di ICU menunjukkan korelasi yang sangat lemah dengan jumlah total pDDIs ($r = 0,009$; $p > 0,05$). Hal ini menunjukan bahwa durasi perawatan tidak berhubungan secara bermakna dengan akumulasi pDDIs, sehingga peningkatan jumlah interaksi obat tampaknya lebih dipengaruhi oleh kompleksitas regimen farmakoterapi dibandingkan lamanya pasien menjalani perawatan intensif.

Analisis berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa meskipun pasien perempuan menyumbang proporsi total pDDIs yang lebih besar, hal tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh jumlah pasien perempuan yang lebih banyak dalam penelitian. Sebaliknya, rerata pDDIs per pasien lebih tinggi pada laki-laki, yang menunjukkan bahwa beban interaksi obat per individu cenderung lebih besar pada kelompok tersebut. Perbedaan ini dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor yang tidak dianalisis dalam penelitian ini, seperti tingkat keparahan penyakit, jumlah komorbiditas, maupun kompleksitas regimen terapi. Selain itu, hasil analisis regresi logistik menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak berhubungan secara independen dengan kejadian pDDIs mayor, sehingga perbedaan tersebut kemungkinan lebih mencerminkan variasi karakteristik klinis pasien dibandingkan pengaruh jenis kelamin itu sendiri

Penelitian ini menunjukkan prevalensi *potential drug-drug interactions* yang sangat tinggi pada pasien ICU, di mana seluruh pasien (100%) mengalami sedikitnya satu pDDI dengan rerata 49,38 interaksi per pasien. Temuan ini lebih tinggi dibandingkan prevalensi yang dilaporkan pada beberapa penelitian internasional. Crucetta *et al* melaporkan prevalensi pDDIs sebesar 67,1% pada ICU di Brasil [4], sedangkan Hammes *et al*. melaporkan prevalensi sebesar 90,0% pada pasien ICU bedah di Jerman [5]. Penelitian multisenter oleh Reis dan Cassiani yang melibatkan lima ICU di Brasil melaporkan prevalensi pDDIs berkisar antara 49,7% hingga 84,0% [6]. Tingginya prevalensi pada penelitian ini diduga berkaitan dengan rerata jumlah obat yang diterima setiap pasien ($20,63 \pm 8,57$ obat), yang jauh lebih tinggi dibandingkan rerata 10–15 obat yang dilaporkan pada penelitian sebelumnya. Korelasi positif yang kuat antara jumlah obat dan total pDDIs ($r = 0,791$) semakin memperkuat bukti bahwa polifarmasi merupakan determinan utama risiko interaksi obat pada populasi pasien kritis [7,8].

Tingginya prevalensi dan dominasi interaksi kategori moderat pada penelitian ini juga sejalan dengan beberapa penelitian pada populasi pasien di Indonesia dengan komorbiditas berbeda. Hidayati *dkk.* pada pasien gagal ginjal rawat jalan di RS "X" Kota Cirebon melaporkan bahwa dari 126 lembar resep, sebanyak 78 lembar (61,9%) menunjukkan potensi interaksi obat, dengan tingkat keparahan monitor ketat/signifikan sebagai kategori paling dominan (64,65%) dan pasangan furosemid–asam folat sebagai interaksi tersering (41,02%) [31]. Sementara itu, Zulfa dan Mutmainah pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi melaporkan prevalensi pDDIs yang sangat tinggi, yaitu 301 dari 304 pasien (99,01%), dengan interaksi kategori moderat sebagai yang paling banyak ditemukan (69,79%) dan mekanisme farmakodinamik sebagai mekanisme dominan (66,33%), serta pasangan insulin aspart–furosemide sebagai interaksi tersering [32]. Konsistensi temuan pada penelitian-penelitian tersebut, baik pada populasi rawat jalan, rawat inap non-kritis, maupun ICU, menegaskan bahwa interaksi obat dengan tingkat keparahan moderat/signifikan merupakan permasalahan yang umum dijumpai pada pasien polifarmasi di berbagai tatanan pelayanan kesehatan di Indonesia, sehingga memperkuat urgensi penerapan skrining interaksi obat secara sistematis pada setiap tahap pelayanan kefarmasian, tidak terbatas pada unit perawatan intensif.

Salah satu temuan yang memiliki signifikansi klinis adalah tingginya frekuensi interaksi antara fentanil dan ranitidin ($n = 73$), yang merupakan pasangan interaksi obat paling sering ditemukan pada penelitian ini. Temuan tersebut mencerminkan tingginya penggunaan kombinasi analgesik opioid dan antagonis reseptor histamin-2 sebagai bagian dari tata laksana pasien ICU di Indonesia. Interaksi ini merupakan interaksi farmakokinetik yang melibatkan penurunan ekskresi ginjal ranitidin yang dimediasi oleh fentanil, sehingga berpotensi meningkatkan konsentrasi ranitidin dalam serum [13]. Meskipun diklasifikasikan sebagai interaksi minor, tingginya frekuensi paparan pada hampir tiga perempat populasi penelitian memerlukan kewaspadaan klinis, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang telah ada sebelumnya. Selain itu, keterlibatan ranitidin pada empat dari sepuluh pasangan interaksi obat yang paling sering ditemukan menimbulkan pertimbangan mengenai penggunaan ranitidin sebagai agen supresi asam lambung yang masih dominan di ICU Indonesia, terutama mengingat tersedianya *proton pump inhibitors* yang memiliki profil interaksi obat yang lebih menguntungkan [14,15].

Interaksi fentanil–midazolam ($n = 53$), yang menempati urutan kelima berdasarkan frekuensi kejadian, merupakan interaksi farmakodinamik yang memiliki relevansi klinis terhadap keselamatan pasien. Penggunaan kedua obat secara bersamaan dapat memperkuat efek depresan pada sistem saraf pusat sehingga meningkatkan risiko sedasi berlebihan dan depresi pernapasan. Kondisi tersebut diketahui berhubungan dengan meningkatnya kebutuhan ventilasi mekanis serta perpanjangan lama perawatan di ICU [16]. Penerapan manajemen sedasi berbasis protokol yang didukung oleh telaah terapi obat oleh farmasis klinis telah dilaporkan efektif dalam menurunkan kejadian efek samping terkait penggunaan obat sedatif pada pasien kritis [18]. Di antara interaksi dengan tingkat keparahan mayor, pasangan ondansetron–fentanil dan deksametason–fenobarbital memiliki implikasi klinis yang perlu mendapat perhatian. Kombinasi ondansetron–fentanil berpotensi meningkatkan risiko *serotonin syndrome* melalui peningkatan aktivitas serotonergik, sebagaimana didukung oleh data farmakovigilans dari *United States Food and Drug Administration* (FDA) [19]. Interaksi antara deksametason dan fenobarbital terjadi melalui induksi enzim CYP3A4 yang meningkatkan metabolisme kortikosteroid, sehingga berpotensi menurunkan efektivitas terapi deksametason, terutama pada kondisi yang memerlukan efek antiinflamasi atau pengendalian edema serebri secara optimal [20].

Korelasi positif sedang antara usia pasien dan jumlah pDDIs ($r = 0,502$) sejalan dengan hasil penelitian Moura *et al.* [21] yang melaporkan bahwa usia merupakan prediktor independen terjadinya interaksi obat

yang bermakna secara klinis pada pasien ICU. Proses penuaan disertai berbagai perubahan farmakokinetik, antara lain penurunan aktivitas enzim sitokrom P450 hepatic, penurunan laju filtrasi glomerulus, serta perubahan volume distribusi akibat perubahan komposisi tubuh. Perubahan tersebut dapat meningkatkan kerentanan pasien lanjut usia terhadap dampak klinis interaksi obat [22]. Pada penelitian ini, kelompok usia dewasa (21–79 tahun) menyumbang 86,3% dari seluruh pDDIs yang teridentifikasi (4.260 dari 4.938 interaksi) dan menerima jumlah obat yang lebih tinggi dibandingkan kelompok usia lainnya, sehingga berkontribusi terhadap tingginya beban interaksi obat pada kelompok tersebut.

Korelasi yang sangat lemah antara lama perawatan dan jumlah total pDDIs ($r = 0,009$) menunjukkan bahwa durasi perawatan tidak berhubungan secara bermakna dengan jumlah interaksi obat yang teridentifikasi. Temuan ini berbeda dengan beberapa penelitian yang melaporkan bahwa lama rawat yang lebih panjang berkaitan dengan meningkatnya paparan obat dan risiko interaksi [23]. Perbedaan tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh rentang lama perawatan yang relatif sempit dalam penelitian ini (2–4 hari), sehingga kemampuan analisis statistik untuk mendeteksi hubungan menjadi terbatas. Selain itu, sebagian besar pDDIs pada pasien ICU kemungkinan telah terjadi sejak awal perawatan akibat kompleksitas regimen farmakoterapi saat pasien masuk ke ICU, sehingga jumlah interaksi tidak meningkat secara proporsional seiring bertambahnya lama rawat [24]. Faktor lain yang juga perlu dipertimbangkan adalah kemungkinan terjadinya *survival bias*, di mana pasien dengan kondisi klinis yang lebih berat menerima terapi yang lebih kompleks, tetapi memiliki masa rawat yang lebih singkat akibat kematian atau pemindahan ke unit perawatan lain.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan. Pertama, desain *cross-sectional* tidak memungkinkan evaluasi hubungan sebab akibat maupun penilaian luaran klinis aktual dari pDDIs yang teridentifikasi, mengingat tidak seluruh interaksi obat potensial berkembang menjadi *adverse drug events*. Kedua, identifikasi interaksi obat hanya menggunakan satu basis data yaitu DrugBank, sehingga hasil penelitian bersifat database-dependet [27]. Ketiga, penelitian dilakukan pada satu rumah sakit swasta sehingga generalisasi hasil ke populasi atau fasilitas pelayanan kesehatan lain perlu dilakukan secara hati-hati. Keempat, beberapa variabel klinis yang berpotensi memengaruhi terjadinya interaksi obat, seperti fungsi hati, fungsi ginjal, kadar albumin serum, dan penggunaan obat herbal secara bersamaan, belum dianalisis secara komprehensif. Meskipun demikian, penelitian ini memberikan gambaran epidemiologi yang penting mengenai *potential drug–drug interactions* pada pasien ICU di Indonesia, yang hingga saat ini masih terbatas dalam literatur farmakovigilans. Hasil penelitian ini mendukung pentingnya penerapan skrining interaksi obat secara sistematis, integrasi *clinical decision support system* ke dalam sistem rekam medis elektronik, serta penguatan peran farmasis klinis dalam pengelolaan terapi obat pada pasien kritis dalam melakukan *medication review*, pemantauan parameter klinis dan laboratorium [28,29]. Penelitian prospektif dengan memasukkan luaran klinis, data farmakogenomik, dan analisis ekonomi kesehatan diperlukan untuk memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif mengenai dampak klinis interaksi obat serta mengevaluasi efektivitas dan efisiensi berbagai strategi intervensi yang dapat diterapkan [30].

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa *potential drug–drug interactions* (pDDIs) memiliki prevalensi yang sangat tinggi pada pasien yang dirawat di Intensive Care Unit (ICU) Rumah Sakit Islam Kendal, dengan interaksi kategori moderat sebagai tingkat keparahan yang paling dominan. Polifarmasi merupakan faktor yang paling kuat berhubungan dengan peningkatan jumlah pDDIs, sedangkan usia merupakan satu-satunya predictor independent kejadian pDDIs mayor. Ranitidi, fentanyl, ondasentron, dan midazolam merupakan obat yang paling sering terjadi interaksi obat, yang menunjukkan besarnya kontribusi regimen terapi suportif terhadap beban pDDIs pada pasien kritis. Temuan ini menegaskan pentingnya skrining pDDIs secara sistematis serta optimalisasi peran farmasi klinis dalam pengelolaan terapi pasien ICU untuk meningkatkan keselamatan pasien.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan, baik yang bersifat finansial maupun nonfinansial, yang dapat memengaruhi pelaksanaan, analisis, maupun pelaporan hasil penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Rumah Sakit Islam Kendal atas izin yang diberikan untuk mengakses data rekam medis, serta kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Islam Kendal yang telah memberikan persetujuan etik sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.

Referensi

- [1] Patel N, Desai M, Shah S, Patel P, Gandhi A. A study of potential drug–drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2014;5(2):44–48.
- [2] Baniyadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):44.
- [3] Murni IK, Duke T, Kinney S, Daley AJ, Soenarto Y. Reducing hospital-acquired infections and improving the rational use of antibiotics in a developing country: an effectiveness study. *Arch Dis Child.* 2015;100(5):454–459.
- [4] Crucetta DFA, Bravim ID, Dal Col AJ, Zandonade E, Pereira ML. Potential drug–drug interactions in a Brazilian intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2022;34(4):447–456.
- [5] Hammes JA, Pfuetszenreiter F, da Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;33(1):36–41.
- [6] Reis AMM, Cassiani SHDB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics.* 2011;66(1):9–15.
- [7] Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avber S, Tso G, Shugarts S, et al. Evaluation of potential drug–drug interactions in adults in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *J Emerg Med.* 2019;56(1):29–43.
- [8] Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug–drug interactions in the intensive care unit: do they really matter? *J Crit Care.* 2017;38:97–103.
- [9] Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug–drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15–27.
- [10] Uijtendaal EV, van Harssel LLM, Hugenholtz GWK, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JEF, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug–drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):213–219.
- [11] Jankovic SM, Pejic AV, Milosavljevic MN, Opancina VD, Pesic NV, Nedeljkovic TT, et al. Risk factors for potential drug–drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2018;43:1–6.
- [12] Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug–drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131–142.
- [13] Palleria C, Di Paolo A, Giofre C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug–drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18(7):601–610.
- [14] Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(11):1123–1134.
- [15] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases: a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14(1):179.
- [16] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263–306.
- [17] Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825–e873.
- [18] Lee H, Ryu K, Sohn Y, Kim J, Suh GY, Kim E. Impact on patient outcomes of pharmacist participation in multidisciplinary critical care teams: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2019;47(9):1243–1250.

- [19] Foong AL, Patel T, Kellar J, Grindrod KA. The scoop on serotonin syndrome. *Can Pharm J*. 2018;151(4):233–239.
- [20] Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):61–98.
- [21] Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug–drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(3):266–272.
- [22] Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14.
- [23] Carvalho REFL, Reis AMM, de Faria LMP, Zago KSA, Cassiani SHDB. Prevalence of drug interactions in intensive care units in Brazil. *Acta Paul Enferm*. 2013;26(2):150–157.
- [24] Plaza J, Alamo M, Torres P, Fuentes A, Lopez F. Drug interactions and adverse events induced by drugs used in an intensive care unit. *Rev Med Chil*. 2020;138(4):452–460.
- [25] Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug–drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;22(4):430–437.
- [26] Lima REF, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009;17(2):222–227.
- [27] Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257–263.
- [28] Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm. *Crit Care*. 2017;14(5):R174.
- [29] Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
- [30] Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2015;108(5):1071–1078.
- [31] Hidayati NR, Susilo R, Anggraeni M. Kajian potensi interaksi obat pada pasien gagal ginjal rawat jalan RS "X" Kota Cirebon. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 2020;17(2):157–164.
- [32] Zulfa FQ, Mutmainah N. Potensi interaksi obat pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi di instalasi rawat inap rumah sakit. *Usadha: Journal of Pharmacy*. 2025;4(3):238–248.