

Analisis Interaksi Obat Dan Tingkat Keparahannya Pada Terapi Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (Ppok): Literature Review

Analysis Of Drug Interactions And Their Severity In The Therapy Of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Copd): A Literature Review

Fitria Salsabela ¹, Aisyah Zhafirah Santoso ², Iftita Rahmi ³, Devia Kahayaasya ⁴, Siti Chalmah Moerta Dhillah ⁵

^{1,2,3,4,5} Program Studi Farmasi (S1), Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

Corresponding Author:

fitriasalsabela23@gmail.com

aisyahzhafira05@gmail.com

iftitarahmi818@gmail.com

deviakahayaa@gmail.com

sitichalmahmoerta@gmail.com

ARTICLE HISTORY

Received [06 Agustus 2026]

Revised [16 September 2026]

Accepted [18 September 2026]

Kata Kunci :

Interaksi Obat; Polifarmasi; PPOK.

Keywords :

COPD; Drug Interactions; Polypharmacy.

This is an open access

article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license



ABSTRAK

Pendahuluan: Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) rentan terhadap multimorbiditas dan polifarmasi akibat kombinasi terapi bronkodilator dan terapi komorbiditas, yang meningkatkan risiko interaksi obat (Drug-Drug Interaction/DDI) secara farmakokinetik maupun farmakodinamik. Kajian ini bertujuan mengidentifikasi spesifikasi, mekanisme kausal, dan derajat keparahan DDI pada regimen pasien PPOK serta merumuskan strategi mitigasi klinis. Metode: Literature review naratif ini mengadopsi prinsip PRISMA 2020 dan mengekstraksi 11 literatur primer dan sekunder dari PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, dan Google Scholar dengan fokus publikasi 2021–2026 serta pengecualian bagi rujukan fundamental yang masih relevan. Hasil dan Pembahasan: Prevalensi kumulatif DDI mencapai 72,2% dan dapat meningkat hingga 96% selama rawat inap akibat eksaserbasi akut. Mekanisme DDI didominasi alterasi farmakodinamik, terutama perpanjangan interval QT dan modulasi INR, disertai interaksi farmakokinetik melalui sitokrom P450. Tingkat keparahan paling banyak berada pada kategori moderate (52,8%) dan major (25,1%). Kesimpulan: Risiko iatrogenik DDI pada PPOK bersifat kompleks sehingga rekonsiliasi medikasi, telaah obat terstruktur oleh apoteker, dan pemantauan klinis selama transisi perawatan diperlukan untuk menekan kejadian yang merugikan.

ABSTRACT

Intoduction: Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) are vulnerable to multimorbidity and polypharmacy because bronchodilator regimens are frequently combined with therapies for comorbid conditions, increasing the risk of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interactions (DDIs). This review aimed to identify the specific patterns, causal mechanisms, and severity of DDIs in COPD regimens and to formulate clinical mitigation strategies. Method: This narrative literature review adopted PRISMA 2020 principles and extracted 11 primary and secondary studies from PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, and Google Scholar, focusing on publications from 2021–2026 while retaining fundamental references that remained relevant. Result and Discussion: The cumulative prevalence of DDIs reached 72.2% and increased to 96% during hospitalization for acute exacerbations. DDIs were predominantly pharmacodynamic, particularly additive QT-interval prolongation and INR modulation, with pharmacokinetic interactions involving cytochrome P450 pathways. Severity was dominated by moderate (52.8%) and major (25.1%) interactions. Conclusion: DDI risk in COPD is complex and supports the need for medication reconciliation, structured pharmacist-led medication review, and targeted clinical monitoring during transitions of care to reduce preventable drug-related harm.

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan entitas patologis pernapasan yang dikarakterisasi oleh restriksi aliran udara persisten akibat anomali struktural pada saluran napas proksimal maupun alveolar (World Health Organization [WHO], 2026). Patogenesis penyakit ini sangat teramplifikasi oleh paparan partikulat noksius secara kronis, yang menginisiasi kaskade inflamasi ireversibel pada parenkim paru penderita (Budianti, 2025). Secara global, epidemiologi PPOK terus menunjukkan eskalasi morbiditas dan mortalitas yang memposisikannya sebagai salah satu ancaman utama terhadap kesehatan masyarakat. Oleh karena itu, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) mengamanatkan stratifikasi tata laksana komprehensif guna memitigasi progresivitas deteriorasi fungsi respirasi (Agustí et al., 2023).

Arsitektur farmakoterapi PPOK didesain melalui pendekatan bertahap yang berfokus pada optimasi bronkodilatasi serta supresi inflamasi eksaserbatif secara simultan (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2026). Purnasari et al. (2024) menjelaskan bahwa regimen lini pertama bertumpu pada pemanfaatan long-acting beta-2 agonist (LABA) dan long-acting muscarinic antagonist (LAMA), yang kerap dikombinasikan dengan kortikosteroid inhalasi (ICS) pada fenotipe pasien dengan tendensi eosinofilik. Kompleksitas asupan farmakologis semakin meningkat dengan penambahan metilxantin, inhibitor fosfodiesterase-4, serta agen mukolitik ketika penderita memasuki fase eksaserbasi akut (Drăgoi et al., 2026). Intervensi polifarmasi tersebut, meskipun esensial untuk stabilisasi klinis, mengintroduksi kerentanan farmakologis sekunder yang berpotensi mencederai efikasi terapeutik primer.

Karakteristik demografis penderita PPOK secara intrinsik terasosiasi dengan fenomena multimorbiditas, di mana komorbiditas kardiovaskular, metabolik, dan psikiatri dapat termanifestasi secara bersamaan. Investigasi potong lintang oleh Ierodiakonou et al. (2021) sejalan dengan Upadhyay et al. (2025), yang mengelaborasi bahwa 77,0% kohort PPOK di layanan primer mengalami multimorbiditas yang ekuivalen dengan tingginya preskripsi obat. Kondisi patologis komposit ini mendorong penggunaan polifarmasi, yang umumnya direpresentasikan oleh penggunaan lima jenis medikasi atau lebih secara konkuren. Konsekuensi logis dari regimen multiobat ini adalah pembentukan interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik yang probabilitasnya berkorelasi positif dengan kuantitas agen terapeutik.

Beban pengobatan pada populasi PPOK dapat dikuantifikasi menggunakan Medication Regimen Complexity Index (MRCI) (Ma et al., 2024). Federman et al. (2021) menunjukkan bahwa peningkatan kompleksitas regimen berhubungan dengan kepatuhan dan kendali penyakit, sedangkan kajian lain mengaitkan MRCI dengan keparahan obstruksi pulmoner, frekuensi eksaserbasi, serta morbiditas kumulatif. Kerumitan regimen tidak hanya menyulitkan kepatuhan pasien, tetapi juga mengamplifikasi risiko iatrogenik akibat berbagai jalur metabolisme hepatik dan ekskresi renal. Kompleksitas terapi tersebut menjustifikasi pemantauan farmakovigilans yang lebih ketat guna mencegah deteriorasi klinis (Saja et al., 2025).

Polifarmasi kronis pada penyakit degeneratif bertindak sebagai katalisator utama timbulnya Drug-Drug Interactions (DDI), yaitu fenomena ketika aktivitas biologis suatu obat termodifikasi oleh kehadiran obat lain (Sheikh-Taha & Asmar, 2021). Probabilitas interaksi meningkat seiring penambahan varian medikasi pada pasien berusia lanjut. Analisis multivariat menunjukkan bahwa polifarmasi, tingginya indeks komorbiditas, dan persebaran oleh beberapa dokter merupakan prediktor terhadap insidensi DDI (Rasool et al., 2023). Oleh sebab itu, rekonsiliasi medikasi merupakan elemen penting dalam manajemen penyakit kronis untuk meminimalkan efek toksikologis dari kombinasi obat yang tidak menguntungkan.

Prevalensi interaksi obat potensial pada pelayanan kesehatan bervariasi bergantung pada sensitivitas algoritma penapisan yang digunakan (Wibisono et al., n.d.). Tinjauan sistematis Ayenew et al. (2020) mengestimasi prevalensi kumulatif DDI sebesar 72,2% pada fasilitas kesehatan, dengan distribusi keparahan yang didominasi interaksi moderate sebesar 52,8% dan major sebesar 25,1%. Besaran ini menunjukkan urgensi bagi klinisi untuk mengidentifikasi potensi bahaya sebelum menambahkan regimen baru pada pasien dengan komorbiditas.

Pada pasien PPOK, mekanisme interaksi obat beroperasi melalui dua aksis utama, yaitu alterasi farmakokinetik melalui isoenzim sitokrom P450 dan modulasi farmakodinamik pada target fisiologis yang sama atau berlawanan (Drăgoi et al., 2026; Jia et al., 2024). Interaksi yang melibatkan CYP1A2 dan CYP3A4 dapat mendistorsi bioavailabilitas obat, terutama agen dengan indeks terapi sempit. Di sisi lain, instrumen PRISCUS mengidentifikasi bahwa sebagian penderita lanjut usia terpapar medikasi yang berpotensi menurunkan fungsi kognitif maupun kardiovaskular secara sinergis (Graf et al., 2018). Interseksi kedua mekanisme tersebut membentuk profil risiko yang kompleks dan memerlukan telaah farmakologis presisi.

Salah satu paradigma DDI yang banyak didokumentasikan pada kohort PPOK adalah interaksi farmakodinamik antara penyekat reseptor beta nonselektif dan agonis beta-2 (Hardiyanti et al., 2025). Matera et al. (2023) menjelaskan bahwa koadministrasi kedua agen dapat menginduksi antagonisme kompetitif yang menurunkan efikasi bronkodilator. Faktor risiko untuk interaksi serius juga diaksentuasi oleh penggunaan obat antiaritmia dan antikoagulan pada penderita dengan komplikasi kardiopulmoner (Stojadinovic et al., 2020). Kondisi ini menuntut keseimbangan antara kebutuhan mengurangi risiko kardiologis dan mempertahankan patensi jalan napas (Roblek et al., 2014).

Fase transisional yang paling rentan terhadap eskalasi DDI adalah periode eksaserbasi akut yang memerlukan admisi rawat inap (AlJassas et al., 2024). Spanakis et al. (2023) mendokumentasikan peningkatan insidensi interaksi obat dari 55% pada fase admisi menjadi 96% selama intrahospitalisasi. Fenomena ini dapat dipercepat oleh introduksi antibiotik empiris golongan

makrolida atau fluorokuinolon serta kortikosteroid sistemik dosis tinggi yang, dalam kombinasi dengan obat lain, dapat memprovokasi perpanjangan interval QT atau perubahan respons obat. Ketidakstabilan profil farmakologis selama masa kritis ini meningkatkan risiko masalah terkait obat pada pasien dengan penyakit respirasi (Bektay et al., 2023).

Meskipun bukti mengenai bahaya interaksi obat terus berkembang, literatur terkait klasifikasi keparahan spesifik pada populasi PPOK masih terfragmentasi. Heterogenitas metode penapisan, basis data interaksi, dan demografi studi menyulitkan penarikan konsensus terapeutik yang seragam (Drăgoi et al., 2026). Kebaruan kajian ini terletak pada sintesis terintegrasi antara pola interaksi, mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik, tingkat keparahan, serta implikasi mitigasi klinis pada terapi PPOK. Oleh karena itu, literature review ini bertujuan mengidentifikasi konfigurasi interaksi obat dan tingkat keparahannya pada pasien PPOK serta merumuskan strategi farmakovigilans yang berorientasi pada keselamatan pasien.

METODE PENELITIAN

Desain investigasi yang digunakan dalam kajian ini adalah literature review naratif (narrative literature review) dengan merujuk pada prinsip transparansi dan justifikasi metodologis Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Pendekatan naratif dipilih mengingat tingginya heterogenitas desain penelitian, karakteristik demografis populasi, dan variabilitas instrumen penapisan interaksi obat pada literatur yang tersedia. Variasi antar-studi tersebut membatasi kelayakan sintesis meta-statistik kuantitatif yang seragam, sehingga telaah difokuskan pada interpretasi tematik dan pemetaan konseptual untuk menggambarkan fenomena interaksi obat pada populasi PPOK secara lebih holistik.

Akuisisi data sekunder dilakukan melalui penelusuran literatur digital pada PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, serta Google Scholar sebagai mesin penjaringan pelengkap. Publikasi yang diinklusi diprioritaskan pada rentang 2021–2026 untuk merepresentasikan dinamika farmakoterapi kontemporer. Pengecualian terhadap batas temporal diberikan untuk pedoman klinis fundamental seperti konsensus GOLD, teori dasar farmakologi, atau dokumen validasi instrumen klasifikasi tingkat keparahan obat yang masih relevan. Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada 26 Agustus 2026.

Untuk menjaga spesifisitas dan sensitivitas pencarian, strategi penelusuran mengombinasikan Medical Subject Headings (MeSH) dan free-text terms. Kata kunci mencakup “COPD”, “chronic obstructive pulmonary disease”, “drug interaction”, “drug-drug interaction”, “polypharmacy”, “pharmacological therapy”, “medication”, “drug interaction severity”, “major drug interaction”, “moderate drug interaction”, dan “minor drug interaction”. Rumusan Boolean utama adalah (“COPD” OR “chronic obstructive pulmonary disease”) AND (“drug interaction” OR “drug-drug interaction”) AND (“pharmacological therapy” OR “medication” OR “polypharmacy”).

Kriteria inklusi mensyaratkan artikel berupa penelitian primer, baik observasional maupun eksperimental, atau tinjauan pustaka terstruktur yang berfokus pada interaksi obat pada populasi PPOK; diterbitkan dalam bahasa Inggris atau Indonesia; tersedia dalam teks penuh; dan menyajikan data metrik atau naratif yang memadai untuk proses ekstraksi. Kriteria eksklusi meliputi artikel duplikat antar-basis data, publikasi yang tidak menspesifikasikan luaran interaksi obat pada kohort PPOK, grey literature seperti editorial, surat pembaca, atau abstrak konferensi yang belum melalui telaah sejawat paripurna, serta studi dengan informasi metodologis yang tidak memadai untuk penilaian validitas.

Seleksi literatur dilakukan melalui empat tahap yang diadaptasi dari alur PRISMA 2020, yaitu identifikasi, screening judul dan abstrak, evaluasi teks penuh untuk kelayakan, dan inklusi final. Variabel yang diekstraksi mencakup penulis dan tahun publikasi, lokasi penelitian, desain studi, karakteristik dan besaran sampel, regimen terapi PPOK, fokus spesifik interaksi obat, serta temuan klinis utama. Data yang tidak dilaporkan oleh sumber asli tidak diinterpolasi. Sintesis dilakukan secara naratif dengan mengelompokkan temuan menurut mekanisme farmakokinetik atau farmakodinamik, golongan agen terapeutik, dan tingkat keparahan. Karena Lexicomp, Micromedex, Medscape, Drugs.com, dan instrumen lain dapat menggunakan algoritma serta ambang klasifikasi yang berbeda, setiap klaim minor, moderate, major, atau kontraindikasi dipertahankan sesuai instrumen sumber agar perbedaan antar-sistem tidak disederhanakan secara berlebihan.

HASIL

Penelusuran dan seleksi menghasilkan 11 literatur primer dan sekunder yang secara spesifik mengevaluasi dinamika interaksi obat pada kohort PPOK maupun komorbiditas kardiopulmoner yang relevan. Literatur didominasi oleh desain observasional potong lintang dan retrospektif yang

merepresentasikan data dunia nyata terkait polifarmasi. Populasi studi umumnya terdiri dari pasien usia lanjut dengan indeks komorbiditas tinggi, sedangkan Lexicomp, Micromedex, Medscape, dan PRISCUS digunakan secara variatif untuk mengidentifikasi potensi DDI. Karakteristik literatur utama disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Artikel Literatur Terverifikasi

Studi & Karakteristik	Fokus Interaksi	Resolusi & Temuan Utama
Ierodiakonou et al. (2021) Yunani; potong lintang (245 pasien PPOK)	Polifarmasi & DDI umum	77,0% multimorbiditas; 55,2% polifarmasi; 15 pasangan DDI potensial pada 11,5% pasien.
Negewo et al. (2017) Australia; potong lintang (222 pasien PPOK)	Kompleksitas regimen (Medication Regimen Complexity Index/MRCI)	Median 5 komorbiditas; skor MRCI berkorelasi linier dengan keparahan penyakit.
Roblek et al. (2014) Slovenia; retrospektif (778 pasien rawat inap)	DDI potensial (Lexi-Interact)	Median 6,5–7,2 DDI/pasien; terdapat interaksi tipe X/kontraindikasi.
Stojadinovic et al. (2020) Serbia; observasional (kohort rawat inap)	Faktor risiko DDI (berbagai instrumen)	DDI serius pada 11–49% pasien; risiko meningkat dengan antiaritmia/antikoagulan dan multi-peresep.
Spanakis et al. (2023) Yunani; retrospektif (102 pasien)	DDI farmakodinamik & farmakokinetik	Prevalensi DDI 55% saat admisi dan 96% selama rawat inap; 81% terkait efek farmakodinamik.
Ayenew et al. (2020) Etiopia; meta-analisis (14 studi)	Prevalensi & tingkat keparahan	Prevalensi DDI 72,2%; major 25,1%, moderate 52,8%, minor 16,9%, kontraindikasi 1,27%.
Ayenew et al. (2020) Etiopia; meta-analisis (14 studi)	Prevalensi & tingkat keparahan	Prevalensi DDI 72,2%; major 25,1%, moderate 52,8%, minor 16,9%, kontraindikasi 1,27%.

Data epidemiologis menunjukkan tingginya beban farmakologis pada penderita PPOK. Ayenew et al. (2020) melaporkan prevalensi kumulatif DDI potensial sebesar 72,2%, dengan kategori moderate 52,8% dan major 25,1%. Risiko meningkat selama perawatan eksaserbasi akut. Spanakis et al. (2023) mendokumentasikan prevalensi DDI sebesar 55% pada saat admisi, meningkat menjadi 96% selama rawat inap, dan kembali menjadi 63% saat pasien dipulangkan. Dalam studi tersebut, 81% interaksi berkaitan dengan efek farmakodinamik dan 19% merupakan interaksi farmakokinetik.

Kompleksitas interaksi obat pada PPOK tidak hanya berupa inkompatibilitas pasangan obat tunggal, tetapi berkaitan dengan polifarmasi, komorbiditas, serta intensifikasi terapi selama eksaserbasi. Domain kardiopulmoner merupakan salah satu sumber risiko utama. Kombinasi penyekat beta nonselektif dengan agonis beta-2 dapat menimbulkan antagonisme farmakodinamik, sedangkan kombinasi antibiotik tertentu dengan obat yang memanjangkan QT dapat meningkatkan risiko aritmia. Spesifikasi interaksi yang menjadi fokus kajian diringkas pada Tabel 2.

Tabel 2. Spesifikasi Interaksi Obat dan Implikasi Klinis pada Terapi PPOK

Kombinasi Agen Terapeutik	Mekanisme & Keparahan	Manifestasi & Implikasi Klinis
Penyekat beta nonselektif + agonis beta-2	Farmakodinamik antagonisme; major/Tipe X	Risiko: bronkokonstriksi dan kegagalan respons bronkodilator. Tindakan: pertimbangkan agen beta-1 selektif bila indikasi kardiologis absolut.
Fluorokuinolon/makrolid + agonis beta-2/psikotropik	Farmakodinamik moderate–major aditif;	Risiko: perpanjangan interval QT dan Torsades de Pointes. Tindakan: pemantauan elektrokardiogram dan minimalisasi polifarmasi QT-aktif.

Kombinasi Agen Terapeutik		Mekanisme & Keparahan		Manifestasi & Implikasi Klinis
Antikoagulan kortikosteroid/antibiotik	+ Farmakodinamik farmakokinetik; moderate	& Risiko: modulasi INR dan peningkatan risiko perdarahan. Tindakan: pemantauan INR intensif pada periode transisi perawatan.		
Inhibitor CYP3A4 (ritonavir) + ICS (flutikason)	kuat Farmakokinetik enzim; major	inhibisi	Risiko: sindrom Cushing iatrogenik dan insufisiensi adrenal sekunder. Tindakan: pertimbangkan ICS alternatif dengan ketergantungan CYP3A4 lebih rendah.	
Teofilin + CYP1A2/3A4	inhibitor Farmakokinetik klirens hepatik; major	inhibisi	Risiko: toksisitas teofilin, termasuk aritmia ventrikular dan kejang. Tindakan: therapeutic drug monitoring dan penyesuaian dosis.	

PEMBAHASAN

Prevalensi DDI yang tinggi menunjukkan bahwa risiko pada PPOK merupakan produk interaksi antara kompleksitas penyakit dan kompleksitas terapi. Peningkatan dari 55% saat admisi menjadi 96% selama rawat inap (Spanakis et al., 2023) dapat dijelaskan oleh intensifikasi regimen pada eksaserbasi akut, ketika antibiotik, kortikosteroid sistemik, bronkodilator, terapi kardiovaskular, dan obat komorbiditas digunakan secara bersamaan. Kondisi ini meningkatkan jumlah pasangan obat yang berpotensi berinteraksi sekaligus memperbesar kemungkinan terjadinya efek farmakodinamik aditif. Temuan tersebut mendukung pentingnya rekonsiliasi medikasi pada setiap transisi perawatan, bukan hanya pada saat pasien pertama kali datang.

Dominasi interaksi farmakodinamik memperlihatkan bahwa masalah utama tidak selalu berasal dari perubahan kadar obat, tetapi juga dari efek fisiologis yang saling memperkuat atau saling meniadakan. Kombinasi penyekat beta nonselektif dan agonis beta-2 dapat menurunkan respons bronkodilator, terutama pada pasien dengan kebutuhan terapi kardiopulmoner simultan (Matera et al., 2023; Roblek et al., 2014). Sebaliknya, penggunaan beberapa obat yang sama-sama berpotensi memperpanjang interval QT dapat meningkatkan risiko gangguan elektrofisiologis. Oleh karena itu, pilihan terapi perlu mempertimbangkan keseluruhan profil obat pasien, bukan hanya indikasi masing-masing agen.

Interaksi yang melibatkan antikoagulan juga membutuhkan perhatian karena penambahan antibiotik atau kortikosteroid pada fase akut dapat berasosiasi dengan perubahan respons koagulasi. Meskipun mekanisme dan besarnya efek berbeda menurut jenis obat, pemantauan INR menjadi relevan pada pasien yang menerima antikoagulan selama transisi rawat inap. Pendekatan ini konsisten dengan prinsip bahwa interaksi kategori moderate tidak selalu mensyaratkan penghentian kombinasi, tetapi membutuhkan modifikasi pemantauan, penyesuaian dosis, atau penggantian obat ketika risiko melebihi manfaat.

Meskipun interaksi farmakokinetik secara kuantitatif lebih sedikit dibandingkan farmakodinamik, konsekuensi klinisnya dapat lebih berat. Teofilin merupakan derivat xantin dengan indeks terapi sempit sehingga sangat rentan terhadap perubahan klirens hepatik. Interaksi melalui CYP1A2 atau CYP3A4 dapat menyebabkan akumulasi dan toksisitas. Roflumilast juga sensitif terhadap perubahan aktivitas enzim metabolisme; pemodelan farmakokinetik menunjukkan bahwa induktor CYP dapat menurunkan paparannya secara bermakna (Jia et al., 2024). Hal ini memperkuat relevansi penilaian mekanisme enzimatik dalam pemilihan regimen PPOK.

Paradigma bahwa sediaan inhalasi selalu bebas dari interaksi sistemik juga tidak sepenuhnya tepat. Figueiredo et al. (2020) melaporkan konsekuensi klinis interaksi flutikason inhalasi dengan ritonavir melalui inhibisi CYP3A4 yang meningkatkan paparan glukokortikoid sistemik. Temuan tersebut penting karena banyak pasien PPOK menggunakan ICS dalam jangka panjang sementara komorbiditas dapat menambahkan obat dengan potensi inhibisi enzim. Dengan demikian, jalur pemberian inhalasi tidak menghilangkan kebutuhan untuk menilai interaksi farmakokinetik.

Kompleksitas regimen yang diukur dengan MRCI memberikan konteks tambahan terhadap risiko DDI. He et al. (2023) menunjukkan bahwa kompleksitas regimen berkaitan dengan kepatuhan dan luaran klinis pada PPOK, sedangkan Prosser dan Bollmeier (2023) menekankan tingginya kompleksitas regimen pada pengguna obat PPOK di komunitas. Ketika jumlah obat, frekuensi dosis, serta instruksi penggunaan meningkat, risiko salah penggunaan dan fragmentasi peresepan juga meningkat. Situasi tersebut makin problematik apabila beberapa dokter meresepkan obat secara independen tanpa rekonsiliasi terpusat (Singh et al., 2021).

Secara praktis, kebaruan logis kajian ini terletak pada penempatan tingkat keparahan DDI dalam konteks fase perawatan dan mekanisme interaksi. Interaksi moderate mendominasi secara numerik, tetapi interaksi major sering berkaitan dengan jalur yang memiliki konsekuensi langsung terhadap keselamatan, seperti antagonisme bronkodilator, toksisitas teofilin, atau peningkatan paparan kortikosteroid. Karena instrumen seperti Lexicomp, Micromedex, Medscape, dan PRISCUS dapat menghasilkan klasifikasi yang tidak identik, keputusan klinis sebaiknya tidak didasarkan pada label keparahan semata. Telaah apoteker perlu mengintegrasikan mekanisme, kondisi pasien, komorbiditas, parameter laboratorium, dan alternatif terapi yang tersedia.

Implikasi utama temuan ini adalah kebutuhan sistem farmakovigilans yang aktif pada pasien PPOK, khususnya pasien geriatri dengan multimorbiditas. Medication review, rekonsiliasi medikasi saat masuk dan keluar rumah sakit, pemantauan interval QT pada kombinasi berisiko, pemantauan INR pada pengguna antikoagulan, serta therapeutic drug monitoring untuk obat dengan indeks terapi sempit merupakan strategi yang secara langsung mengikuti pola risiko yang ditemukan. Pendekatan tersebut dapat membantu menurunkan kejadian iatrogenik tanpa mengorbankan kebutuhan terapi untuk PPOK dan komorbiditasnya.

KESIMPULAN DAN SARA

Eskalasi risiko interaksi obat (Drug-Drug Interactions/DDI) pada pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) bersifat multifaktorial dan tidak dapat diisolasi pada evaluasi pasangan obat tunggal. Probabilitas iatrogenik ini secara simultan dideterminasi oleh saturasi regimen polifarmasi, tingginya indeks multimorbiditas, serta fluktuasi intensitas terapi selama fase transisi rawat inap. Secara mekanistik, interaksi farmakodinamik mendominasi profil DDI, terutama melalui perpanjangan interval QT secara aditif dan modulasi INR, sedangkan interaksi farmakokinetik yang lebih sedikit secara kuantitatif dapat memberikan konsekuensi major ketika melibatkan perubahan klirens atau paparan obat berindeks terapi sempit. Ketiadaan rekonsiliasi medikasi terpusat di antara multi-peresep dapat meningkatkan risiko interaksi serius, sehingga medication review proaktif oleh apoteker klinis, pemantauan elektrokardiogram, INR, dan therapeutic drug monitoring perlu disesuaikan dengan profil risiko pasien. Keterbatasan kajian ini terletak pada heterogenitas desain studi dan perbedaan algoritma klasifikasi DDI antar-instrumen, sehingga hasil tidak dapat diperlakukan sebagai estimasi tunggal yang seragam untuk seluruh populasi PPOK. Penelitian berikutnya perlu memprioritaskan kohort prospektif dengan validasi luaran klinis objektif, sementara fasilitas pelayanan kesehatan disarankan memperkuat rekonsiliasi medikasi dan sistem peringatan interaksi yang terintegrasi dalam rekam medis elektronik.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., Bourbeau, J., Han, M. K., Martinez, F. J., Montes de Oca, M., Mortimer, K., Papi, A., Pavord, I., Roche, N., Salvi, S., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., López Varela, M. V., ... Vogelmeier, C. F. (2023). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD executive summary. *European Respiratory Journal*, 61(4), 2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
- AlJassas, S. M., Alzaidi, N. A., Algharqan, S. M., Aljawad, S. H., Alsofyani, B. M., & Ali Hadadi, F. (2024). Evaluating the impact of drug-drug interactions in polypharmacy strategies for safe medication management. *Journal of Healthcare Sciences*, 4(12), 1051–1056. <https://doi.org/10.52533/johs.2024.41255>
- Ayenew, W., Asmamaw, G., & Issa, A. (2020). Prevalence of potential drug-drug interactions and associated factors among outpatients and inpatients in Ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00441-2>
- Bektay, M. Y., Sancar, M., Okyaltirik, F., Durdu, B., & Izzettin, F. V. (2023). Investigation of drug-related problems in patients hospitalized in chest disease wards: A randomized controlled trial. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1049289>
- Budianti, T. (2025). Chronic obstructive pulmonary disease: An overview. *Jurnal Biologi Tropis*, 25(4, Suppl.), 5075–5084. <https://doi.org/10.29303/jbt.v25i4.10292>
- Drăgoi, M. M., Goldiș, F. D., Vasii, S. O., Colibășanu, D., Suci, L., Caunii, A., & Udrescu, L. (2026). Polypharmacy and drug–drug interactions in chronic obstructive pulmonary disease: A narrative clinical review. *Pharmaceutics*, 18(6), 640. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18060640>
- Federman, A. D., O'Connor, R., Wolf, M. S., & Wisnivesky, J. P. (2021). Associations of medication regimen complexity with COPD medication adherence and control. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 16, 2385–2392. <https://doi.org/10.2147/COPD.S310630>

- Figueiredo, J., Serrado, M., Khmelinskii, N., & Do Vale, S. (2020). Iatrogenic Cushing syndrome and multifocal osteonecrosis caused by the interaction between inhaled fluticasone and ritonavir. *BMJ Case Reports*, 13(5). <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-233712>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2026). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2026 report). www.goldcopd.org
- Graf, J., Lucke, T., Herrera, R., Watz, H., Holle, R., Vogelmeier, C., Ficker, J. H., & Jörres, R. A. (2018). Compatibility of medication with PRISCUS criteria and identification of drug interactions in a large cohort of patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 49, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.01.011>
- Hardiyanti, T., Febrianti, A., Nur Afifah, S., Kader Bangsa, U., Farmasi, F., Studi, P. S., & Author, C. (2025). Interaksi obat pada pasien PPOK: Tinjauan sistematis dan meta-analisis. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 6(3), 11857–11868. <https://doi.org/10.31004/JKT.V6I3.47561>
- He, R., Wang, Y., Ren, X., Huang, K., Lei, J., Niu, H., Li, W., Dong, F., Li, B., Yang, T., & Wang, C. (2023). Associations of medication regimen complexity with medication adherence and clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 17. <https://doi.org/10.1177/17534666231206249>
- Ierodiakonou, D., Theodorou, E., Sifaki-Pistolla, D., Bouloukaki, I., Antonopoulou, M., Poulorinakis, I., Tsakountakis, N., Voltiraki, F., Chliveros, K., & Tsiligianni, I. (2021). Clinical characteristics and outcomes of polypharmacy in chronic obstructive pulmonary disease patients: A cross-sectional study from Crete, Greece. *The Clinical Respiratory Journal*, 15(12), 1310–1319. <https://doi.org/10.1111/CRJ.13434>
- Jia, G., Ren, C., Wang, H., & Fan, C. (2024). Prediction of drug–drug interactions between roflumilast and CYP3A4/1A2 perpetrators using a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) approach. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s40360-023-00726-2>
- Ma, X., Wang, Y., Chen, Y., Lian, Y., Zhao, X., He, X., Qiu, Y., Han, S., Liu, L., & Wang, C. (2024). Association between medication complexity and follow-up care attendance: Insights from a retrospective multicenter cohort study across 1,223 Chinese hospitals. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1448986>
- Matera, M. G., Hanania, N. A., Maniscalco, M., & Cazzola, M. (2023). Pharmacotherapies in older adults with COPD: Challenges and opportunities. *Drugs & Aging*, 40(7), 605–619. <https://doi.org/10.1007/s40266-023-01038-0>
- Negewo, N. A., Gibson, P. G., Wark, P. A. B., Simpson, J. L., & McDonald, V. M. (2017). Treatment burden, clinical outcomes, and comorbidities in COPD: An examination of the utility of medication regimen complexity index in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 2929–2942. <https://doi.org/10.2147/COPD.S136256>
- Prosser, T. R., & Bollmeier, S. G. (2023). Assessment of medication regimen complexity of COPD regimens in individuals visiting community pharmacies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18, 1499–1510. <https://doi.org/10.2147/COPD.S406718>
- Purnasari, C., Balung, M. A., & Asamau, W. J. (2024). Therapy pattern and potential for drug interactions in COPD patients at S.K. Lerik Regional Hospital of Kupang City. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 21(2), 153–160. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v21i2.8293>
- Rasool, M. F., ur Rehman, A., Khan, I., Latif, M., Ahmad, I., Shakeel, S., Sadiq, M., Hayat, K., Shah, S., Ashraf, W., Majeed, A., Hussain, I., & Hussain, R. (2023). Assessment of risk factors associated with potential drug-drug interactions among patients suffering from chronic disorders. *PLOS ONE*, 18(1), e0276277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276277>
- Roblek, T., Lainscak, M., Trobec, K., & Mrhar, A. (2014). Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Medical Science*, 10(5), 922–932. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.46212>
- Saja, M. F., Younis, A. S., Alzahrani, L. A., Alkhlassi, I. N., Aldakhil, L. S., Albayyat, R. M., Alnasser, N. A., Alokla, K. S., Alghamdi, L. A., Rashed, A. N., & Azer, S. A. (2025). The association between medication adherence and health-related quality of life in patients with COPD: A cross-sectional study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 20, 1567–1583. <https://doi.org/10.2147/COPD.S509949>
- Sheikh-Taha, M., & Asmar, M. (2021). Polypharmacy and severe potential drug-drug interactions among older adults with cardiovascular disease in the United States. *BMC Geriatrics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02183-0>

- Singh, D., Fahim, G., Ghin, H. L., & Mathis, S. (2021). Effects of pharmacist-conducted medication reconciliation at discharge on 30-day readmission rates of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Pharmacy Practice*, 34(3), 354–359. <https://doi.org/10.1177/0897190019867241>
- Spanakis, M., Ioannou, P., Tzalis, S., Chouzouri, F., Patelarou, E., Kofteridis, D. P., Antoniou, K. M., Schiza, S. E., Patelarou, A., & Tzanakis, N. (2023). Evaluation of drug interactions in hospitalized patients with respiratory disorders in Greece. *Advances in Respiratory Medicine*, 91(1), 74–92. <https://doi.org/10.3390/arm91010008>
- Stojadinovic, D., Zivkovic Zaric, R., Jankovic, S., Lazic, Z., Cekerevac, I., & Susa, R. (2020). Risk factors for potential drug-drug interactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Irish Journal of Medical Science*, 189(3), 1123–1125. <https://doi.org/10.1007/S11845-019-02155-9>
- Upadhyay, H., Akter, F., Koumides, A., Husband, A., & DeSoyza, A. (2025). Polypharmacy in patients with COPD: A scoping review. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, 12. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2024>
- World Health Organization. (2026, June 10). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- Wibisono, N., Wulandari, D. N., Sengaji, M., Fadilah, H., & Romadhoni, N. (n.d.). Analisis potensi interaksi obat pada resep penyakit degeneratif di Klinik X, Kabupaten Malang. Retrieved from <http://journal.scientic.id/index.php/sciena/issue/view/31>