

THE EFFECT OF SMOKING HABITS ON DRUG METABOLISM AND THERAPEUTIC EFFECTIVENESS THROUGH CYP1A2 ENZYME INDUCTION

PENGARUH KEBIASAAN MEROKOK TERHADAP METABOLISME DAN EFEKTIVITAS TERAPI OBAT MELALUI INDUKSI ENZIM CYP1A2

Anindhia Putri Kinanti¹, Assyifa Elvenda², Aulia Maulida³, Avrigia Ilmy Muhalla⁴, Diah Rahima Putri⁵, Dwi Rezki Amanda⁶, Nabila Ayumni Azzahra⁷, Nindia Putri Latifa⁸, Olivia Cetrine⁹, Defniwita Yuska^{10*}, Eva Yuniritha¹¹, Deri Andika Putra¹²

Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Padang

*defniwitayuska@gmail.com

**Corresponding Author*

ABSTRACT

The interaction between tobacco smoking behavior and the pharmacokinetics of medicinal drugs represents a critical global clinical challenge, as it may affect therapeutic effectiveness and patient safety. Based on a comprehensive integration of data from five analyzed scientific articles, including a large-scale systematic review of various drug classes, a random-effects meta-regression analysis of 23 clinical studies on clozapine, a toxicological review of smoke-free product interventions in epilepsy patients, and an epidemiological survey from the NHANES population focusing on urinary metabolite indicators, it was found that polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) produced during cigarette smoke combustion act as potent inducers of hepatic drug-metabolizing enzymes, particularly cytochrome P450 1A2 (CYP1A2). This enzyme induction significantly accelerates drug elimination, reduces peak plasma concentrations, and increases the systemic clearance of several important drug classes, including psychiatric and neurological medications (especially the antipsychotics clozapine and olanzapine), antiepileptic drugs (phenytoin, which exhibits up to a 16% increase in maximum metabolic rate), anticancer chemotherapeutic agents, cardiovascular drugs (verapamil and clopidogrel), local anesthetics, tizanidine, and certain antibiotics (metronidazole and cycloserine). Although standard laboratory assessments generally indicate normal liver function in smokers, their CYP1A2-specific metabolic capacity is substantially higher than that of non-smokers. In contrast, passive (secondhand) smoke exposure demonstrates variability in urinary caffeine metabolite excretion due to acute physiological responses. Meanwhile, the use of smoke-free tobacco alternatives, such as snus, heated tobacco products (heat-not-burn), and nicotine replacement therapy, has been shown to significantly reduce the risk of these pharmacokinetic interactions. This is because such products do not involve the combustion process responsible for PAH formation. In conclusion, the integration of these five studies highlights the importance of rigorous therapy personalization through Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and proactive dose adjustment based on clinical risk assessment. In particular, when a smoking patient decides to quit smoking abruptly, substantial dose reductions of certain medications (such as the recommended 30% reduction in clozapine dosage) should be implemented immediately to prevent CYP1A2 de-induction, which may lead to a sharp increase in blood drug concentrations to potentially toxic levels that could endanger patient safety.

Keywords: *Smoking, CYP1A2, Drug Interactions, Pharmacokinetics, Clozapine, Phenytoin, Smoking Cessation, Drug Toxicity.*

ABSTRAK

Interaksi antara perilaku merokok tembakau dan farmakokinetik obat-obatan medis merupakan tantangan klinis global yang sangat penting karena dapat mempengaruhi efektivitas terapi dan keselamatan jiwa pasien. Berdasarkan integrasi data yang komprehensif dari lima artikel ilmiah yang telah dianalisis, yang mencakup tinjauan sistematis berskala besar terhadap berbagai jenis obat, analisis meta-regresi efek acak dari 23 studi klinis mengenai klopazin, kajian toksikologi intervensi produk bebas asap pada pasien epilepsi, serta survei epidemiologi populasi NHANES yang berfokus pada indikator metabolit urin, ditemukan bahwa senyawa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) yang dihasilkan dari

pembakaran asap rokok berfungsi sebagai induktor yang sangat kuat bagi enzim metabolisme hati, terutama sitokrom P450 1A2 (CYP1A2). Aktivitas induksi enzim ini secara signifikan mempercepat proses eliminasi, mengurangi konsentrasi puncak dalam plasma darah, serta meningkatkan laju pembersihan tubuh terhadap berbagai kelompok obat penting, seperti obat psikiatri dan neurologis (terutama antipsikotik klopazepam dan olanzapine), obat anti-epilepsi (fenitoin, yang mengalami peningkatan laju metabolisme maksimum hingga 16%), zat kemoterapi antikanker, agen kardiovaskular (verapamil, klopidothrombopagrel), anestesi lokal, tizanidin, hingga antibiotik tertentu (metronidazol dan sikloserin). Meskipun hasil pemeriksaan laboratorium standar menunjukkan bahwa fungsi hati pasien yang merokok umumnya tetap dalam batas normal, kapasitas metabolisme khusus enzim CYP1A2 mereka jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak merokok. Di sisi lain, paparan terhadap asap rokok secara pasif (sekunder) menunjukkan variasi dalam ekskresi metabolit kafein di urin yang disebabkan oleh respons akut tubuh. Di sisi lain, penggunaan alternatif tembakau yang bebas asap, seperti *snus*, produk tembakau yang dipanaskan (*heat-not-burn*), serta terapi pengganti nikotin, telah terbukti dapat secara signifikan mengurangi risiko interaksi farmakokinetik ini. Hal ini terjadi karena produk-produk tersebut tidak melalui proses pembakaran yang menghasilkan PAH. Sebagai kesimpulan, integrasi dari kelima kajian ini menekankan pentingnya personalisasi terapi yang sangat ketat melalui Pemantauan Kadar Obat Terapeutik (*Therapeutic Drug Monitoring / TDM*) dan penyesuaian dosis yang proaktif berdasarkan penilaian risiko klinis. Khususnya, ketika seorang pasien perokok mengambil keputusan untuk menghentikan kebiasaan merokok secara mendadak, pengurangan dosis obat tertentu secara signifikan (seperti rekomendasi pengurangan dosis klopazepam sebesar 30%) harus segera dilakukan untuk mencegah de-induksi enzim CYP1A2 yang dapat menyebabkan lonjakan konsentrasi obat dalam darah hingga ke tingkat toksik yang membahayakan keselamatan pasien.

Kata Kunci: Merokok, CYP1A2, Interaksi Obat, Farmakokinetik, Klopazepam, Fenitoin, Penghentian Merokok, Toksisitas Obat.

1. PENDAHULUAN

Merokok masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat terbesar di dunia karena berhubungan dengan peningkatan risiko berbagai penyakit kronis, seperti penyakit kardiovaskular, gangguan pernapasan, kanker, hingga gangguan neurologis. Selain menimbulkan dampak langsung terhadap kesehatan, kebiasaan merokok juga dapat mempengaruhi efektivitas terapi obat melalui perubahan proses farmakokinetik dan farmakodinamik di dalam tubuh. Asap rokok mengandung ribuan senyawa kimia, termasuk polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), karbon monoksida, dan nikotin, yang diketahui mampu memengaruhi aktivitas enzim metabolisme obat di hati, terutama sistem sitokrom P450 (CYP450). Aktivasi enzim ini dapat mempercepat metabolisme berbagai obat sehingga kadar obat dalam plasma menurun dan respons terapi menjadi kurang optimal.

Salah satu isoenzim yang paling banyak dipengaruhi oleh asap rokok adalah CYP1A2. Induksi CYP1A2 akibat paparan PAHs menyebabkan peningkatan *clearance* berbagai obat penting, seperti antipsikotik, antidepresan, bronkodilator, antikoagulan, hingga obat antiepilepsi. Kondisi ini membuat pasien perokok sering memerlukan dosis obat yang lebih tinggi dibandingkan non-perokok untuk mencapai efek terapeutik yang sama. Sebaliknya, penghentian merokok secara mendadak dapat menurunkan aktivitas enzim tersebut sehingga kadar obat meningkat dan berpotensi menyebabkan toksisitas apabila dosis tidak segera disesuaikan. Oleh karena itu, status merokok menjadi salah satu faktor penting yang harus dipertimbangkan dalam praktik klinis untuk menentukan dosis dan pemantauan terapi obat.

Fenitoin merupakan salah satu obat antiepilepsi dengan indeks terapi sempit yang sangat dipengaruhi oleh perubahan metabolisme hati. Fenitoin dimetabolisme terutama melalui enzim sitokrom P450, sehingga perubahan aktivitas enzim akibat asap rokok dapat mempengaruhi kadar obat dalam darah. Peningkatan metabolisme fenitoin pada perokok dapat menyebabkan penurunan konsentrasi serum obat dan menurunkan

kontrol terhadap bangkitan epilepsi. Selain itu, fenitoin memiliki karakteristik farmakokinetik non-linear sehingga perubahan kecil dalam metabolisme dapat menimbulkan perubahan besar pada kadar obat di dalam tubuh. Kondisi ini menjadikan pasien epilepsi perokok memiliki risiko lebih tinggi mengalami kegagalan terapi maupun efek toksik apabila terapi tidak dipantau secara tepat.

Meskipun nikotin merupakan komponen utama yang menyebabkan ketergantungan pada rokok, beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek utama terhadap metabolisme obat lebih banyak disebabkan oleh senyawa hasil pembakaran tembakau dibandingkan nikotin itu sendiri. Hal ini penting dipahami karena penggunaan produk pengganti nikotin atau produk tembakau tanpa pembakaran memiliki risiko interaksi obat yang berbeda dibandingkan rokok konvensional. Dengan demikian, pemahaman mengenai mekanisme interaksi antara asap rokok, nikotin, dan metabolisme obat menjadi sangat penting untuk meningkatkan keamanan serta keberhasilan terapi pasien.

2. METODE

2.1. Impact of Smoking Behavior on Clozapine Blood Levels

Penelitian ini menggunakan metode systematic review dan meta-analysis dengan pedoman PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Penelitian juga telah terdaftar pada PROSPERO dengan nomor registrasi CRD42020185579 sehingga proses penelitian dilakukan secara sistematis dan terstruktur.

Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa database elektronik, yaitu PubMed, EMBASE, dan PsycINFO. Kata kunci yang digunakan berkaitan dengan kadar clozapine dalam darah, konsentrasi plasma, serta perilaku merokok. Proses skrining artikel dilakukan oleh dua peneliti secara independen untuk mengurangi bias penelitian.

Kriteria inklusi penelitian meliputi studi observasional, cohort study, case-control, S maupun uji terkontrol yang membandingkan kadar clozapine pada kelompok perokok dan non perokok. Sementara itu, artikel berupa case report dan case series tidak dimasukkan dalam penelitian. Data yang dikumpulkan meliputi jumlah sampel, kadar clozapine plasma, dosis obat, usia responden, jenis kelamin, intensitas merokok, hingga rasio konsentrasi obat terhadap dosis (C/D ratio).

Kualitas artikel yang dipilih dinilai menggunakan modified Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale. Analisis data dilakukan menggunakan metode meta-analysis dengan random effects model karena adanya heterogenitas antar penelitian. Selain itu, dilakukan pula subgroup analysis dan meta-regression untuk melihat pengaruh faktor lain seperti usia, jenis kelamin, etnis, dan dosis obat terhadap kadar clozapine dalam darah.

2.2. Influence of Cigarette Smoking on Drugs' Metabolism and Effects

Penelitian ini menggunakan desain systematic review yang disusun berdasarkan pedoman PRISMA dan telah diregistrasikan pada PROSPERO dengan nomor CRD42023477784. Penelitian bertujuan untuk mengkaji pengaruh kebiasaan merokok terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik berbagai jenis obat.

Pencarian artikel dilakukan melalui database PubMed, Scopus, dan Web of Science menggunakan kombinasi kata kunci yang berkaitan dengan smoking, tobacco, drug interaction, pharmacokinetics, dan pharmacodynamics. Artikel yang dipilih merupakan publikasi berbahasa Inggris yang diterbitkan pada tahun 2000–2024.

Kriteria inklusi penelitian mencakup studi observasional, semi-eksperimental, dan eksperimental yang melibatkan perokok aktif atau mantan perokok yang menerima

terapi obat tertentu. Penelitian pada hewan, artikel review, editorial, commentary, serta penelitian yang tidak menggunakan subjek manusia dikeluarkan dari analisis.

Proses seleksi artikel dilakukan melalui tahap identifikasi, skrining judul dan abstrak, serta telaah full-text oleh empat peneliti secara independen. Data yang dikumpulkan meliputi karakteristik responden, jenis obat yang digunakan, perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik, enzim metabolisme yang terlibat, serta efek klinis yang muncul akibat paparan rokok.

Penilaian kualitas artikel menggunakan Newcastle–Ottawa Scale untuk studi observasional dan Jadad Scale untuk randomized clinical trials. Hasil penelitian kemudian dianalisis secara deskriptif untuk melihat hubungan antara merokok dengan perubahan metabolisme berbagai obat.

2.3. Tobacco Smoke and CYP1A2 Activity in a US Population with Normal Liver Enzyme Levels

Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional dengan memanfaatkan data sekunder dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) tahun 2009–2010 di Amerika Serikat. Penelitian bertujuan untuk mengetahui hubungan antara paparan asap rokok, enzim hati, dan aktivitas CYP1A2 pada populasi dewasa.

Jumlah sampel penelitian sebanyak 1.465 responden berusia ≥ 18 tahun yang memiliki data lengkap mengenai metabolit kafein urin, kadar kotinin serum, enzim hati, konsumsi kafein, dan riwayat merokok. Status merokok dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu never smoker, former smoker, dan current smoker berdasarkan riwayat konsumsi rokok.

Pengukuran aktivitas CYP1A2 dilakukan menggunakan indeks metabolit kafein urin terhadap asupan kafein harian. Pemeriksaan metabolit kafein dilakukan dengan metode HPLC-ESI-MS/MS, sedangkan kadar kotinin serum digunakan untuk menilai paparan asap rokok dan secondhand smoke exposure. Variabel lain yang dianalisis meliputi kadar ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, indeks massa tubuh, aktivitas fisik, diabetes, hipertensi, dan fungsi ginjal. Analisis statistik dilakukan menggunakan linear regression dan stratified analysis berdasarkan status merokok untuk melihat hubungan antara paparan rokok dengan aktivitas CYP1A2.

2.4. Tobacco Smoking and Its Potential Drug Interactions

Artikel ini menggunakan pendekatan literature review untuk membahas berbagai interaksi antara rokok dan obat-obatan yang dimetabolisme melalui sistem enzim sitokrom P450, khususnya CYP1A2. Literatur yang digunakan berasal dari jurnal ilmiah, pedoman terapi, serta penelitian farmakologi klinis yang relevan mengenai efek rokok terhadap metabolisme obat.

Pembahasan difokuskan pada mekanisme interaksi farmakokinetik akibat paparan senyawa dalam asap rokok, terutama polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), yang diketahui dapat menginduksi aktivitas enzim CYP1A2. Artikel ini juga membandingkan respons terapi antara pasien perokok dan non-perokok terhadap beberapa jenis obat seperti clozapine, olanzapine, warfarin, teofilin, dan antidepresan.

Data yang dianalisis meliputi perubahan kadar obat dalam plasma, perubahan klirens obat, efektivitas terapi, serta risiko toksisitas akibat perubahan aktivitas metabolisme hati pada perokok. Hasil kajian kemudian dijelaskan secara naratif untuk memberikan gambaran klinis mengenai pentingnya penyesuaian dosis obat pada pasien yang memiliki kebiasaan merokok.

2.5. Pengaruh Nikotin dan Asap Rokok Terhadap Metabolisme Obat Antiepilepsi Fenitoin

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (literature review) dengan pendekatan deskriptif untuk menganalisis pengaruh nikotin dan asap rokok terhadap metabolisme obat antiepilepsi, khususnya fenitoin. Metode ini dipilih karena mampu memberikan gambaran menyeluruh mengenai mekanisme interaksi zat aktif dalam rokok terhadap metabolisme obat berdasarkan hasil penelitian yang telah dipublikasikan sebelumnya.

Proses pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran literatur secara sistematis pada beberapa basis data elektronik, yaitu PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Google Scholar, dan Cochrane Library. Penelusuran artikel dilakukan pada tahun 2019–2020 dengan menggunakan beberapa kata kunci, antara lain: smoking, cigarette smoke, nicotine, phenytoin metabolism, drug interaction, drug metabolism, dan epilepsy. Kombinasi kata kunci tersebut digunakan untuk memperoleh artikel yang relevan dengan topik penelitian.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi artikel berbahasa Inggris, penelitian pada manusia maupun hewan, serta publikasi berupa jurnal ilmiah dan buku yang membahas hubungan antara asap rokok, nikotin, dan metabolisme obat. Sementara itu, artikel yang hanya berupa abstrak konferensi, tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap (full-text), serta memiliki kualitas metodologi yang kurang memadai tidak dimasukkan dalam analisis.

Tahap seleksi artikel dilakukan melalui skrining judul dan abstrak untuk menentukan kesesuaian dengan tujuan penelitian. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis lebih lanjut melalui telaah isi (full-text review). Dari hasil penelusuran, diperoleh 35 publikasi yang relevan dan digunakan sebagai sumber data utama dalam penelitian ini.

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan hasil penelitian terkait pengaruh asap rokok dan nikotin terhadap metabolisme fenitoin. Analisis difokuskan pada mekanisme farmakokinetik, khususnya peran enzim sitokrom P450 dalam proses metabolisme obat. Selain itu, dilakukan evaluasi terhadap kemungkinan adanya kesamaan jalur metabolisme antara nikotin dan fenitoin untuk mengetahui potensi interaksi yang dapat mempengaruhi efektivitas terapi.

Melalui pendekatan ini, penelitian diharapkan mampu memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai pengaruh kebiasaan merokok terhadap metabolisme obat antiepilepsi serta implikasinya dalam praktik klinis.

3. HASIL

Merokok mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik berbagai obat melalui induksi enzim sitokrom P450, terutama CYP1A2, akibat paparan senyawa polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) dalam asap rokok. Induksi enzim tersebut meningkatkan metabolisme obat sehingga kadar obat dalam plasma menjadi lebih rendah dan efektivitas terapi dapat menurun.

Pada obat antipsikotik seperti clozapine dan olanzapine, perokok memiliki kadar plasma obat yang lebih rendah dibandingkan non-perokok akibat peningkatan clearance obat. Kadar clozapine pada perokok menurun lebih dari sepertiga dibandingkan non-perokok, sedangkan concentration to dose ratio (C/D ratio) juga lebih rendah yang menunjukkan metabolisme obat berlangsung lebih cepat. Setelah berhenti merokok, kadar clozapine meningkat secara signifikan sehingga berisiko menimbulkan toksisitas apabila dosis tidak disesuaikan. Oleh karena itu, diperlukan penurunan dosis sekitar 30% serta pemantauan kadar obat dan evaluasi klinis secara ketat. Pada olanzapine, rasio

konsentrasi plasma terhadap dosis lebih rendah pada perokok sehingga efektivitas terapi menjadi berkurang.

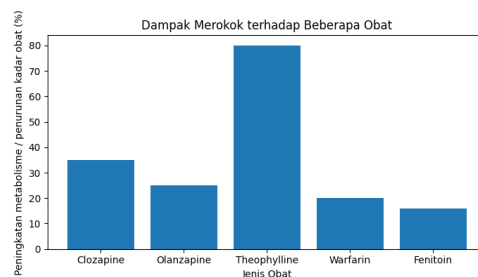
Pada kelompok obat antidepresan seperti fluvoxamine, mirtazapine, trazodone, dan duloxetine ditemukan penurunan kadar serum obat pada perokok akibat peningkatan metabolisme. Selain itu, perokok juga membutuhkan dosis warfarin lebih tinggi dibandingkan non-perokok karena metabolisme obat berlangsung lebih cepat.

Pengaruh merokok juga terlihat pada obat bronkodilator seperti theophylline. Perokok mengalami peningkatan clearance theophylline sebesar 60–100% sehingga penghentian merokok secara mendadak dapat meningkatkan kadar obat dalam darah dan memicu risiko toksisitas. Pada terapi kanker, obat seperti erlotinib dan irinotecan mengalami peningkatan metabolisme pada perokok sehingga konsentrasi plasma obat lebih rendah dan efektivitas terapi menurun.

Selain itu, merokok juga mempengaruhi metabolisme obat lain seperti clopidogrel, verapamil, atorvastatin, metronidazole, cycloserine, tizanidine, dan fenitoin. Pada fenitoin, merokok meningkatkan laju metabolisme maksimum sekitar 16% akibat induksi enzim CYP1A1, CYP1A2, dan CYP1B1 oleh PAHs dalam asap rokok. Kondisi ini menyebabkan kadar fenitoin serum lebih rendah sehingga kontrol epilepsi dapat menjadi kurang optimal. Nikotin tidak berpengaruh langsung terhadap metabolisme fenitoin karena jalur metabolisme nikotin dan fenitoin tidak saling tumpang tindih.

Paparan asap rokok dan intensitas merokok juga mempengaruhi aktivitas enzim hati dan metabolisme kafein sebagai penanda aktivitas CYP1A2. Current smoker memiliki kadar serum cotinine lebih tinggi, fungsi ginjal lebih rendah, serta perubahan kadar enzim hati seperti AST, ALT, dan bilirubin dibandingkan kelompok never smoker dan former smoker. Peningkatan AST berhubungan dengan penurunan indeks metabolit kafein, sedangkan peningkatan bilirubin berhubungan dengan penurunan indeks 1-methyluric acid dan URXAMU. Semakin tinggi intensitas merokok, semakin rendah aktivitas metabolit tertentu yang berkaitan dengan CYP1A2.

Secara keseluruhan, merokok menyebabkan perubahan signifikan terhadap metabolisme, efektivitas, dan keamanan berbagai obat. Perokok cenderung memiliki kadar obat lebih rendah akibat peningkatan metabolisme sehingga berisiko mengalami kegagalan terapi. Sebaliknya, penghentian merokok dapat meningkatkan kadar obat dalam darah dan meningkatkan risiko toksisitas apabila dosis tidak disesuaikan. Oleh karena itu, status merokok perlu dipertimbangkan dalam penentuan dosis, pemantauan terapi, dan evaluasi klinis untuk mencapai keberhasilan pengobatan yang optimal.



Gambar 1. Diagram Dampak Merokok pada Beberapa Obat

Diagram di atas menunjukkan bahwa merokok meningkatkan metabolisme beberapa obat sehingga kadar obat dalam darah menurun. Dampak paling besar terlihat pada theophylline dengan peningkatan clearance sebesar 60–100%. Clozapine dan olanzapine mengalami penurunan kadar plasma akibat induksi enzim CYP1A2, sedangkan fenitoin mengalami peningkatan metabolisme sekitar 16%. Kondisi ini menyebabkan efektivitas terapi menurun dan meningkatkan risiko kegagalan pengobatan apabila dosis tidak disesuaikan.

4. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis data literatur dan temuan eksperimental, terlihat jelas adanya kompleksitas mekanisme bagaimana aktivitas merokok, paparan komponen asap rokok, serta interaksi zat metabolik seperti nikotin dan kafein dapat mempengaruhi profil farmakokinetik dan farmakodinamik berbagai jenis obat. Secara umum, fenomena perubahan konsentrasi obat di dalam sirkulasi sistemik tubuh perokok tidak disebabkan oleh nikotin secara langsung, melainkan akibat paparan senyawa polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) yang terbentuk dari proses pembakaran tembakau. Senyawa PAHs ini bertindak sebagai induktor kuat terhadap sistem enzim sitokrom P450 di hati, dengan preferensi utama pada isoenzim CYP1A2, serta keterlibatan CYP1A1 dan CYP1B1 pada beberapa jalur metabolisme obat tertentu.

Induksi enzim ini menstimulasi peningkatan laju biotransformasi obat, yang secara klinis ditandai dengan peningkatan nilai klirens (clearance) obat serta penurunan rasio konsentrasi terhadap dosis (concentration-to-dose ratio atau C/D ratio). Dampak klinis yang paling signifikan dari induksi enzim akibat PAHs ini ditemukan pada obat golongan bronkodilator, khususnya theophylline. Aktivitas merokok secara aktif mampu meningkatkan klirens theophylline secara masif hingga mencapai rentang 60% sampai 100%. Peningkatan metabolisme yang eksponensial ini menyebabkan waktu paruh obat menjadi lebih singkat dan kadar tunak (steady-state concentration) obat dalam plasma menurun drastis, sehingga berpotensi besar memicu kegagalan terapi bronkodilasi pada pasien asma atau PPOK yang merokok.

Selain pada theophylline, pengaruh induksi CYP1A2 oleh asap rokok juga memberikan dampak klinis yang kritis pada kelompok obat antipsikotik, seperti clozapine dan olanzapine. Pada pasien perokok yang mengonsumsi clozapine, kadar plasma obat mengalami penurunan hingga lebih dari sepertiga (sekitar 35%) dibandingkan dengan kelompok non perokok. Hal ini disebabkan oleh percepatan metabolisme pembersihan obat di hati, yang juga terkonfirmasi melalui penurunan C/D ratio obat tersebut. Pola penurunan konsentrasi yang serupa juga teramati pada olanzapine, di mana perokok menunjukkan rasio konsentrasi plasma yang jauh lebih rendah, sehingga secara langsung mengurangi efektivitas terapeutik obat dalam mengontrol gejala psikosis pasien.

Fenomena ini tidak terbatas pada agen neuroleptik; kelompok obat antidepresan (seperti fluvoxamine, mirtazapine, trazodone, dan duloxetine) serta obat sitostatika

untuk terapi kanker (seperti erlotinib dan irinotecan) juga mengalami jalur degradasi metabolik yang dipercepat pada individu perokok. Akibatnya, konsentrasi serum obat berada di bawah ambang jendela terapeutik optimal. Bahkan pada agen antikoagulan seperti warfarin, pasien perokok memerlukan penyesuaian berupa dosis harian yang lebih tinggi dibandingkan dengan non perokok untuk mencapai target International Normalized Ratio (INR) yang diinginkan, karena warfarin diekskresikan dan dimetabolisme lebih cepat dari tubuh akibat induksi enzim tersebut.

Dalam kaitannya dengan obat antiepilepsi berindeks terapi sempit seperti fenitoin, hasil kajian menunjukkan bahwa merokok meningkatkan laju metabolisme maksimum (V_{max}) fenitoin sekitar 16%. Mekanisme ini dimediasi oleh induksi simultan pada enzim CYP1A1, CYP1A2, dan CYP1B1 oleh senyawa PAHs asap rokok. Karena fenitoin memiliki karakteristik farmakokinetik non-linear (kejenuhan kapasitas metabolisme), sedikit saja peningkatan aktivitas enzim dapat menyebabkan penurunan kadar serum fenitoin secara bermakna, yang pada akhirnya membuat kontrol terhadap bangkitan epilepsi menjadi kurang optimal atau tidak stabil.

Menariknya, sama halnya dengan teofilin, nikotin murni tidak menunjukkan pengaruh atau interaksi langsung terhadap jalur metabolisme fenitoin maupun obat-obatan di atas. Hal ini disebabkan karena jalur biotransformasi utama nikotin di dalam tubuh (yang didominasi oleh CYP2A6 menjadi kotinin) tidak tumpang tindih dengan jalur enzimatis yang digunakan oleh fenitoin atau metilxantin. Dengan demikian, data ini memperkuat argumen bahwa penurunan konsentrasi obat dalam darah murni dipicu oleh komponen zat kimia toksik dari asap hasil pembakaran rokok, bukan oleh zat adiktif nikotin itu sendiri.

Di sisi lain, meskipun nikotin tidak berinteraksi secara farmakokinetik (metabolisme), nikotin memberikan dampak farmakodinamik yang nyata terhadap respons fisiologis tubuh. Pada individu non perokok yang belum memiliki toleransi biologis, paparan nikotin secara akut (misalnya melalui permen karet nikotin) merangsang reseptor nikotinik asetilkolin (nAChRs) pada sistem saraf simpatis. Stimulasi ini memicu pelepasan hormon katekolamin yang berakibat pada peningkatan denyut jantung (heart rate) dan tekanan darah (blood pressure), serta memunculkan efek samping subjektif berupa pusing, mual, dan rasa tidak nyaman.

Ketika kafein diberikan dalam dosis moderat (75–150 mg) bersamaan dengan nikotin, kafein tidak secara signifikan memperkuat, mengubah, atau memperburuk respons fisiologis maupun efek subjektif dari nikotin tersebut. Meskipun kafein secara farmakodinamik bertindak sebagai antagonis reseptor adenosin yang memberikan efek stimulan ringan pada sistem kardiovaskular dan kognitif, titik tangkap mekanismenya berbeda dengan nikotin. Oleh karena itu, interaksi antara nikotin dan kafein pada dosis moderat dinilai relatif minimal dan tidak menghasilkan efek sinergis biologis yang berbahaya bagi tubuh.

Namun demikian, aktivitas merokok jangka panjang terbukti mempengaruhi bioaktivitas hati dan metabolisme kafein itu sendiri. Kelompok perokok aktif (current smoker) menunjukkan profil biokimia yang berbeda secara signifikan, ditandai dengan kadar serum kotinin yang tinggi serta penurunan fungsi filtrasi ginjal. Selain itu, terdapat perubahan pada enzim fungsional hati seperti peningkatan kadar Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), dan bilirubin total dibandingkan dengan kelompok yang tidak pernah merokok (never smoker) maupun mantan perokok (former smoker).

Peningkatan nilai AST berkorelasi negatif dengan penurunan indeks metabolit kafein, sementara peningkatan bilirubin berhubungan langsung dengan penurunan indeks 1-methyluric acid dan URXAMU. Mengingat kafein merupakan penanda (marker)

utama untuk mengukur aktivitas CYP1A2, data ini menegaskan bahwa intensitas merokok yang semakin tinggi justru menekan efisiensi konversi metabolit sekunder tertentu dari kafein, akibat kejenuhan atau perubahan patologi struktural pada fungsionalitas sel hati.

Implikasi klinis dari keseluruhan temuan farmakokinetik dan farmakodinamik ini sangat krusial bagi manajemen terapi pasien di fasilitas kesehatan. Mengingat status merokok secara signifikan menurunkan kadar berbagai obat esensial, tenaga kesehatan wajib mempertimbangkan kebiasaan ini dalam penentuan dosis awal guna menghindari kegagalan terapi.

Hal yang jauh lebih kritis adalah ketika seorang pasien memutuskan untuk berhenti merokok secara mendadak (smoking cessation). Ketika paparan asap rokok dan PAHs dihentikan, efek induksi enzim sitokrom P450 di hati secara bertahap akan menghilang dalam waktu beberapa hari hingga minggu, sehingga laju metabolisme obat kembali melambat ke kondisi normal. Jika dosis obat tidak segera disesuaikan (diturunkan), hal ini akan menyebabkan lonjakan drastis pada kadar obat di dalam plasma darah yang dapat memicu toksisitas klinis berbahaya.

Sebagai contoh, pada pasien yang berhenti merokok, dosis clozapine harus diturunkan secara bertahap sekitar 30% dari dosis semula disertai dengan pemantauan ketat terhadap kadar terapeutik obat dalam darah (therapeutic drug monitoring) serta evaluasi kondisi klinis pasien secara berkala. Pendekatan penyesuaian dosis yang dipersonalisasi berdasarkan status merokok pasien ini merupakan langkah wajib demi menjamin efisiensi terapeutik, mengoptimalkan keberhasilan pengobatan, serta menjaga keselamatan pasien dari risiko efek samping yang fatal.

5. KESIMPULAN

Interaksi antara kebiasaan merokok tembakau dan pengobatan menjadi sebuah tantangan dalam praktik medis yang dapat mengurangi efektivitas pengobatan dan membahayakan keselamatan pasien. Penurunan kadar obat dalam darah perokok disebabkan oleh senyawa polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) yang dihasilkan dari pembakaran tembakau, bukan disebabkan oleh nikotin itu sendiri. Senyawa PAHs berfungsi sebagai penginduksi kuat untuk enzim hati CYP1A2, yang mempercepat proses pengeluaran obat dan mengurangi konsentrasi obat penting di dalam tubuh.

Pengaruh percepatan metabolisme ini sangat besar terhadap obat-obatan dengan rentang terapi sempit, seperti bronkodilator theophylline yang mengalami peningkatan pembersihan tubuh antara 60-100%. Selain itu, perokok juga mengalami penurunan kadar obat antipsikotik clozapine hingga lebih dari sepertiga (35%), serta penurunan efektivitas obat seperti olanzapine, anti epilepsi fenitoin, antidepresan, dan obat-obatan kardiovaskular. Di sisi lain, penggunaan produk tembakau yang tidak menghasilkan asap (seperti snus atau produk yang dipanaskan) telah terbukti dapat mengurangi risiko terjadinya interaksi ini karena tidak melibatkan proses pembakaran.

Situasi paling serius terjadi apabila pasien yang merokok tiba-tiba berhenti merokok. Tanpa paparan PAHs, efek penginduksian enzim akan hilang dan metabolisme obat akan kembali melambat. Jika dosis tidak segera disesuaikan, hal ini dapat menyebabkan lonjakan kadar obat ke tingkat toksik yang berbahaya. Oleh karena itu, tenaga medis perlu melakukan pemantauan yang ketat serta penyesuaian dosis dengan cepat, seperti rekomendasi untuk mengurangi dosis clozapine sebesar 30% ketika pasien berhenti merokok.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Garduno, A., & Wu, T. (2021). Tobacco smoke and CYP1A2 activity in a US population with normal liver enzyme levels. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2225. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052225>
- Ryan, J., Patel, J., Lucas, C. J., & Martin, J. H. (2019, January 11). Tobacco smoking and its potential drug interactions. *The Pharmaceutical Journal*.
- Valodia, P. N. (2022). The role of heat-not-burn, snus and other nicotine-containing products as interventions for epileptic patients who take phenytoin and smoke cigarettes. *Toxicology Reports*, 9, 1114–1119. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.050>
- Wagner, E., McMahon, L., Falkai, P., Hasan, A., & Siskind, D. (2020). Impact of smoking behavior on clozapine blood levels: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(6), 456–466. <https://doi.org/10.1111/acps.13228>
- Zanni, S., Del Prete, J., Capogrossi, A., Papapietro, G., Del Cimmuto, A., Gazzanelli, S., et al. (2025). Influence of cigarette smoking on drugs' metabolism and effects: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 81(5), 667–695. <https://doi.org/10.1007/s00228-025-03817-7>