

# INTERAKSI OBAT

Departemen Farmakologi  
Fakultas Kedokteran Universitas  
Islam Sultan Agung  
Semarang, November 2017

**INTERAKSI OBAT** : efek farmakoterapi yang timbul akibat terjadinya reaksi obat dengan substansi lain ( obat, makanan dll ).



# INTERAKSI OBAT

Efek suatu obat akibat adanya obat lain yang diberikan secara bersamaan atau terpisah obat berinteraksi sehingga efektivitas atau toksisitas obat berubah.

# RISK FACTORS FOR DRUG INTERACTIONS

## High Risk Patients

- Elderly, young, very sick, multiple disease
- Multiple drug therapy
- Renal, liver impairment

## High Risk Drugs

- Narrow therapeutic index drugs
- Recognised enzyme inhibitors or inducers

## **SOME DRUGS WITH A LOW THERAPEUTIC INDEX**

<b>Lithium</b>	<b>Digoxin</b>
<b>Carbamazepine</b>	<b>Cyclosporin</b>
<b>Phenytoin</b>	<b>Phenobarbitone</b>
<b>Theophylline / Aminophylline</b>	<b>Warfarin</b>

# MEKANISME INTERAKSI OBAT

Secara garis besar dapat melalui beberapa cara yaitu :

- ✓ Interaksi secara farmasetik (inkompatibilitas)
- ✓ Interaksi secara farmakokinetik
- ✓ Interaksi secara farmakodinamik

# PHARMACEUTICAL INTERACTIONS = DRUGS INCOMPATIBILITY

Interactions that occur prior to systemic administration.

For example incompatibility between two drugs mixed in an IV fluid. These interactions can be physical (e.g. with a visible precipitate) or chemical with no visible sign of a problem.

**Table 13.1:** Interactions outside the body

<b>Mixture</b>	<b>Result</b>
Thiopentone and suxamethonium	Precipitation
Diazepam and infusion fluids	Precipitation
Phenytoin and infusion fluids	Precipitation
Heparin and hydrocortisone	Inactivation of heparin
Gentamicin and hydrocortisone	Inactivation of gentamicin
Penicillin and hydrocortisone	Inactivation of penicillin



# INTERAKSI FARMAKOKINETIK

Interaksi dalam proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat.

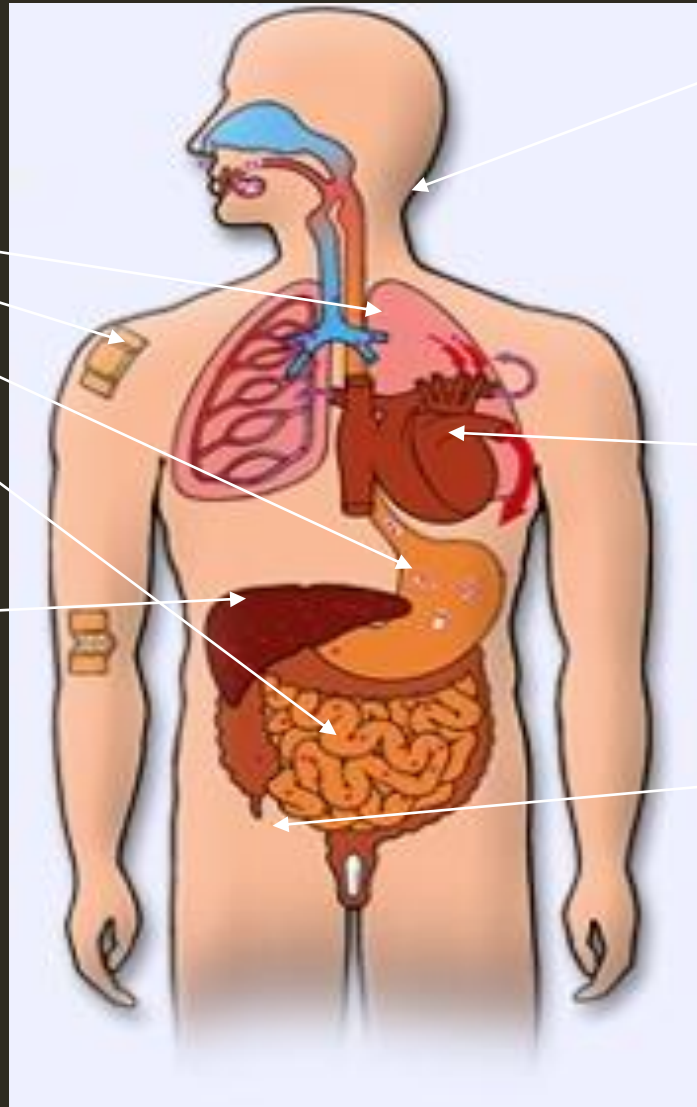
# Pharmacokinetic drug interactions

## 1. Drug absorption

Gastric motility  
Gastric pH  
First Pass metabolism  
Hepatic blood flow

## 3. Drug metabolism

Induction of drug metabolism enzymes  
Inhibition of drug metabolism enzymes



## 2. Drug distribution

Ratio of Blood flow to tissue mass  
Competition of Protein binding  
Body mass index  
Adiposity

## 4. Drug excretion

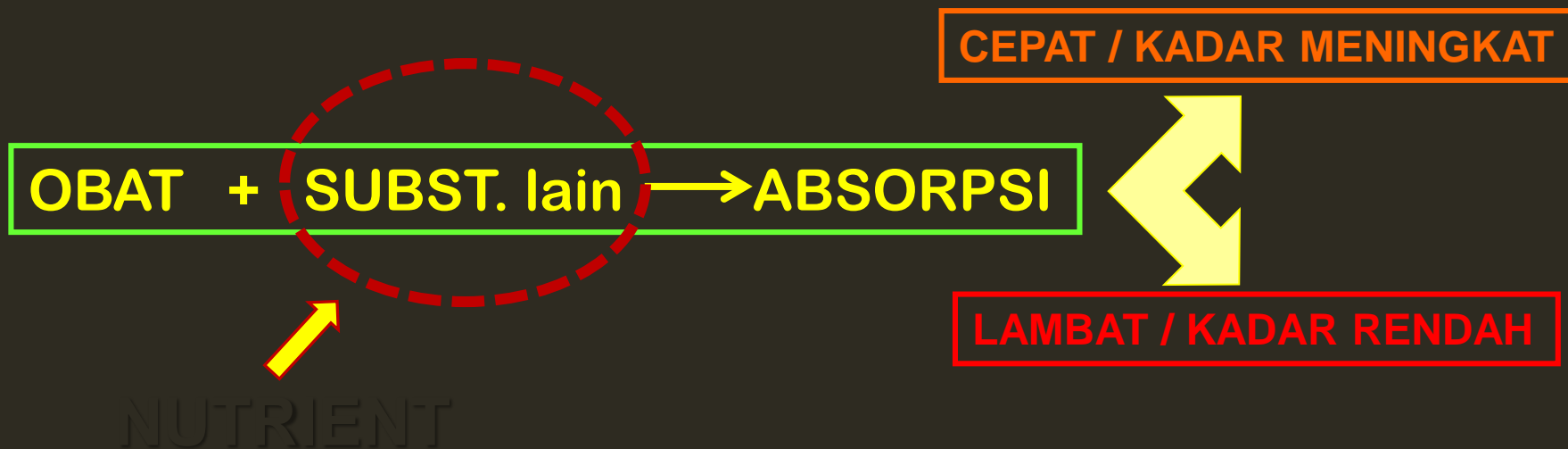
Enhanced or diminished diuresis  
Altered urinary pH

# INTERAKSI PADA PROSES ABSORPSI

## ABSORPSI

OBAT : FARMASETIKA : bentuk sediaan; dll.  
FISIKOKIMIA : pH; besar molekul; dll.

PASIEN : tempat terjadinya absorpsi : luas;  
vaskularisasi dll.





**ABSORPSI CEPAT / KADAR MENINGKAT**

**MENGUNTUNGKAN : EFEK CEPAT TERLIHAT**

**MERUGIKAN : KADAR TINGGI DAPAT → TOKSIS**

**ABSORPSI LAMBAT → KADAR DLM  
DARAH ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ )**

**MERUGIKAN : EFEK TIDAK TAMPAK  
KEGAGALAN FARMAKOTERAPI**



# MEKANISME INTERAKSI ABSORPSI GASTROINTESTINAL

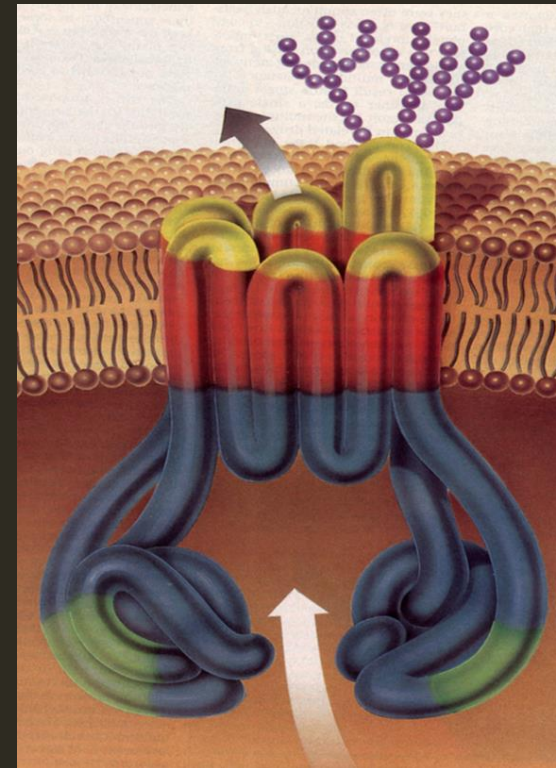
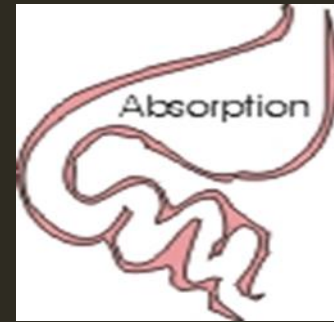
Mekanisme interaksi yang melibatkan absorpsi gastrointestinal dapat terjadi melalui beberapa cara:

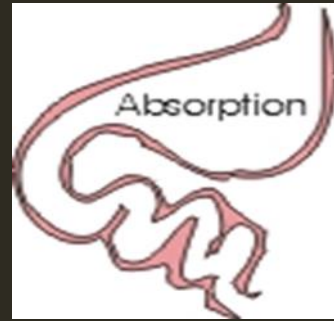
- (1) secara langsung, sebelum absorpsi;
- (2) terjadi perubahan pH cairan gastrointestinal;
- (3) penghambatan transport aktif gastrointestinal;
- (4) adanya perubahan flora usus dan
- (5) efek makanan



- Perubahan pH cairan gastrointestinal, misalnya peningkatan pH karena adanya antasida, penghambat-H<sub>2</sub>, ataupun penghambat pompa-proton akan menurunkan absorpsi basa-basa lemah (ex: ketokonazol, itrakonazol) dan akan meningkatkan absorpsi obat-obat asam lemah (ex: glibenklamid, glipizid, tolbutamid).
- Peningkatan pH cairan gastrointestinal akan menurunkan absorpsi antibiotika golongan selafosporin.

- Mekanisme interaksi melalui penghambatan transport aktif gastrointestinal, misalnya grapefruit juice, yakni suatu inhibitor protein transporter uptake pump di saluran cerna, akan menurunkan bioavailabilitas beta-bloker dan beberapa antihistamin (misalnya, fexofenadin) jika diberikan bersama-sama.
- Pemberian digoksin bersama inhibitor transporter efflux pump P-glikoprotein (a.l. ketokonazol, amiodarone, quinidin) akan meningkatkan kadar plasma digoksin sebesar 60-80% dan menyebabkan intoksikasi (blokade jantung derajat-3).





- Penggunaan antibiotika berspektrum luas yang mensupresi flora usus dapat menyebabkan menurunnya konversi obat menjadi komponen aktif.
- Makanan juga dapat menurunkan metabolisme lintas pertama dari propranolol, metoprolol, dan hidralazine sehingga bioavailabilitas obat-obat tersebut meningkat, dan makanan dan danazoberlemak meningkatkan absorpsi obat-obat yang sukar larut dalam air seperti griseovulvin



# DISTRIBUSI

Distribusi obat dipengaruhi oleh obat lain yang berkompetisi terhadap ikatan dengan protein plasma. Misalnya, antibiotik sulfonamide dapat menggeser methotrexate, phenytoin, sulfonyleurea, dan warfarin dari ikatannya dengan albumin. Sulfonamide, chloral hydrate, trichloroacetic acid (metabolit chloral hydrate), mengikat erat plasma albumin.

# DISTRIBUSI

distribusi terjadi karena pergeseran ikatan protein plasma. Interaksi obat yang melibatkan proses distribusi akan bermakna klinik jika:

(1) obat memiliki ikatan dengan protein plasma sebesar  $> 85\%$ , volume distribusi ( $V_d$ ) yang kecil dan memiliki batas keamanan sempit; (2) obat presipitan berikatan dengan albumin pada tempat ikatan (binding site) yang sama dengan obat indeks, serta kadarnya cukup tinggi untuk menempati dan menjenuhkan binding-site nya [9]. Contohnya, fenilbutazon dapat menggeser warfarin (ikatan protein  $99\%$ ;  $V_d = 0,14$  l/kg) dan tolbutamid (ikatan protein  $96\%$ ,  $V_d = 0,12$  l/kg) sehingga kadar plasma warfarin dan tolbutamid bebas meningkat. Selain itu, fenilbutazon juga menghambat metabolisme warfarin dan tolbutamid.

# INTERAKSI DALAM IKATAN PROTEIN PLASMA

Obat yang bersifat asam terikat pada albumin plasma

Obat yang bersifat basa terikat pada asam alfa<sub>1</sub>-glikoprotein

Jumlah protein plasma terbatas → terjadi kompetisi obat yang bersifat basa maupun asam untuk berikatan dengan protein yang sama.

Sehingga suatu obat dapat digeser dari ikatannya dengan protein oleh obat lain → peningkatan kadar obat bebas.

Obat-obat yang mempunyai kemampuan tinggi untuk menggeser obat lain dari ikatan dengan protein adalah asam salisilat, fenilbutazon, sulfonamid dan anti-inflamasi nonsteroid.

# KRITERIA OBAT PENDESAK (DISPLACER)

- ✓ Asam organik
- ✓ Afinitas terhadap albumin sangat kuat
- ✓ Harga  $V_d$  kecil (mendekati volume plasma)
- ✓ Kadar terapi dalam darah = 150mg/ml, BM:250
- ✓ Kadar dalam plasma mendekati atau lebih besar dari 0.06 mM

# INTERAKSI METABOLISME

Mekanisme interaksi dapat berupa

- (1) penghambatan (inhibisi) metabolisme,
- (2) induksi metabolisme,
- (3) perubahan aliran darah hepatik.

Hambatan ataupun induksi enzim pada proses metabolisme obat terutama berlaku terhadap obat-obat atau zat-zat yang merupakan substrat enzim mikrosom hati sitokrom P450 (CYP). Beberapa isoenzim CYP yang penting dalam metabolisme obat, antara lain: CYP2D6 yang dikenal juga sebagai debrisoquin hidrosilase dan merupakan isoenzim CYP pertama yang diketahui,

aktivitasnya dihambat oleh obat-obat seperti kuinidin, paroxetine, terbinafine;

CYP3A merupakan enzim yang memetabolisme lebih dari 50% obat-obat yang banyak digunakan dan terdapat selain di hati juga di usus halus dan ginjal, antara lain dihambat oleh ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, diltiazem, nefazodon;

CYP1A2 merupakan enzim pemetabolis penting di hati untuk teofilin, kafein, klozapin dan R-warfarin, dihambat oleh obat-obat seperti siprofloksasin, fluvoksamin

Interaksi inhibitor CYP dengan substratnya akan menyebabkan peningkatan kadar plasma atau peningkatan bioavailabilitas sehingga memungkinkan aktivitas substrat meningkat sampai terjadinya efek samping yang tidak dikehendaki

Ex : Interaksi terfenadin, astemizol, cisapride (substrat CYP3A4/5) dengan ketokonazol, itrakonazol, etitromisin, atau klaritromisin (inhibitor poten CYP3A4/5) akan meningkatkan kadar substrat, yang menyebabkan toksisitas berupa perpanjangan interval QT yang berakibat terjadinya aritmia ventrikel (torsades de pointes) yang fatal (cardiac infarct).

Induktor enzim pemetabolis (CYP) akan meningkatkan sistesis enzim tersebut. Interaksi induktor CYP dengan substratnya menyebabkan laju kecepatan metabolisme obat (substrat) meningkat sehingga kadarnya menurun dan efikasi obat akan menurun; atau sebaliknya, induksi CYP menyebabkan meningkatnya pembentukan metabolit yang bersifat reaktif sehingga memungkinkan timbulnya risiko toksik

Ex : Kontraseptik oral (hormon estradiol) dengan adanya induktor enzim seperti rifampisin, deksametason, menyebabkan kadar estradiol menurun sehingga efikasi kontraseptik oral menurun



# Interaksi pada proses METABOLISME

Peran metabolisme obat pada dasarnya obat aktif yang larut dalam lemak diubah menjadi tidak aktif sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh.

Pegang peran : enzym cytochrome P-450.

Obat atau makanan/substansi lain :

- memacu kerja enzym ( *enzym inducer* )
- menghambat kerja enzym ( *enzym inhibitor* )

## Makanan yang masuk golongan

### Enzym inducer :

- *Charbroiled food ( cyp 1A2 )*
- *Cigarette smoke ( cyp 1A2 )*
- *Ethanol ( cyp 2C9 ; cyp 2E1 )*

### Enzym inhibitor :

- *grape fruit juice ( cyp 1A2 ; cyp 3A4 )*

beberapa contoh  
interaksi pada proses METABOLISME :

*enzym inducer:*

- asetaminofen (parasetamol) + *charbroiled food*  
—————> kadar asetaminofen dalam darah rendah.
- demikian juga pada perokok.

*enzym inhibitor:*

- Nifedipin + *grapefruit juice* ———> kadar nifedipine dalam darah tetap tinggi dan efeknya jauh lebih lama.

## Interaksi pada proses ELIMINASI/ EKRESI.

Proses yang terjadi :

- transport aktif pada membran sel
- suasana pH ginjal.

Dampak : obat akan cepat diekresikan atau akan diperlama ekresinya.

# EKSKRESI

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi pada proses ekskresi melalui empedu dan pada sirkulasi enterohepatik, sekresi tubuli ginjal, dan karena terjadinya perubahan pH urin.

Gangguan dalam ekskresi melalui empedu terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, contohnya kuinidin menurunkan ekskresi empedu digoksin, probenesid menurunkan ekskresi empedu rifampisin. Obat-obat tersebut memiliki sistem transporter protein yang sama, yaitu Pglkoprotein.

Penghambatan sekresi ditubuli ginjal akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, terutama system transport untuk obat bersifat asam dan metabolit yang juga bersifat asam.

Contoh:

fenilbutazon dan indometasin menghambat sekresi ke tubuli ginjal obat-obat diuretik tiazid dan furosemid, sehingga efek diuretiknya menurun.

# INTERAKSI FARMAKODINAMIK

Obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya.

# INTERAKSI YANG MENYEBABKAN EFEK YANG BERLWANAN (ANTAGONIS)

Contoh interaksi obat pada reseptor yang bersifat antagonistik misalnya: interaksi antara  $\beta$ -bloker dengan agonis- $\beta_2$  pada penderita asma; interaksi antara penghambat reseptor dopamine (haloperidol, metoclo-pramid) dengan levodopa pada pasien Parkinson.



# INTERAKSI YANG MENYEBABKAN EFEK ADITIF

Interaksi Aditif adalah jumlah efek 2 obat.

Kedua obat tersebut bisa bekerja pada reseptor yang sama atau reseptor yang berbeda.

Contoh : Efek depresi SSP aditif disebabkan karena pemberian sedative, hypnotic, dan opioid, bersama dengan konsumsi ethanol.

# INTERAKSI YANG MENYEBABKAN SINERGISTIK

Interaksi supra-aditif (sinergistik), yaitu hasil interaksi lebih besar daripada jumlah kedua obat.

Contoh : Kombinasi antibiotik sulfonamide dengan dihydrofolic acid reductase inhibitor berupa trimethoprim

# POTENSIASI

Potensiasi, adalah efek obat yang ditingkatkan oleh obat kedua yang tidak mempunyai efek.

The best example of this type of interaction is the therapeutic interaction of  $\beta$ -lactamase inhibitors such as **clavulanic acid** with  $\beta$ -lactamase susceptible **penicillins**. **Clavulanic acid** with **amoxicillin** in order to overcome bacterial resistance to the antibiotic.

# INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN

Interaksi obat dan makanan terjadi bila makanan mempengaruhi bahan dalam obat yang diminum sehingga obat tidak dapat bekerja sebagaimana mestinya.

Interaksi ini dapat menyebabkan efek yang berbeda-beda, dari mulai peningkatan atau penurunan efektifitas obat sampai efek samping.

Makanan dapat menunda, mengurangi atau meningkatkan penyerapan obat.

Penyebab dapat terjadinya interaksi obat dengan makanan adalah :

- Perubahan motilitas lambung dan usus, terutama kecepatan pengosongan lambung dari saat masuknya makanan.
- Perubahan pH, sekresi asam serta produksi empedu.
- Perubahan suplai darah di daerah mukosa saluran cerna
- Dipengaruhinya proses transport aktif obat oleh makanan.
- Perubahan biotransformasi dan eliminasi

Jenis obat dan makanan yang dapat beriteraksi salah satu contoh keasaman dari jus buah dapat menurunkan efektifitas antibiotik, susu dapat membentuk khelat apabila diminum bersama tetrasiklin.

**TERIMAKASIH**