

INTERAKSI OBAT

(tinjauan kepustakaan)

oleh:

dr. S.L. Purwanto — Bagian Farmakologi
Fak. Kedokteran ATMA JAYA — JAKARTA

Pada umumnya seorang sakit akan mendapat beberapa macam obat sekaligus untuk penyakitnya. Obat-obat tersebut dapat berbentuk terpisah-pisah atau terdapat bersama-sama dalam suatu preparat kombinasi. Bagaimanakah pengaruh suatu obat atas khasiat lain obat?

Berdasarkan tempat interaksi tersebut terjadi, dapat dibuat pembagian sebagai berikut:

I. Interaksi di traktus gastro-intestinalis

A. Ikatan

Penyerapan suatu obat dapat terganggu karena pembentukan suatu ikatan fisik ataupun kimiawi. Penggunaan antasida yang mengandung Ca, Mg atau Al akan mengganggu penyerapan tetrasiklin karena daya chelating dari tetrasiklin. Suatu kompleks yang tidak larut akan terbentuk antara tetrasiklin dengan obat yang mengandung Fe (3,9). Begitu juga antara Fe dengan Mg trisilikat (i).

Daya adsorben dari kaolin-pectin akan menurunkan sekali penyerapan lincomycin, begitu juga Natrium/Calcium cyclamate (dalam minuman) (5).

B. Perubahan pH:

Banyak obat merupakan asam atau basa lemah. Obat diserap dalam bentuk tidak terionisasi (non-ionized). Oleh karena itu perubahan pH dalam saluran r=gastro-intestinalis akan mempengaruhi penyerapan obat-obat dengan merubah derajat disosiasi obat-obat tersebut.

Suatu antasida akan mengganggu penyerapan pentobarbital (asam), sedangkan penyerapan pseudoefedrin (basa) akan lebih sempurna bila diberikan bersama-sama dengan gel Al hidroxida (2). Begitu juga Na-bikarbonat akan mengurangi penyerapan tetrasiklin (1).

Berlainan halnya dengan asetosal. Walaupun bersifat asam, akan tetapi asetosal lebih cepat larut dalam suasana alkalis sehingga penggunaan asetosal dan antasida bersama-sama

tidak akan mengganggu penyerapan asetosal (5).

Suatu obat pencahar, bisacodyl, biasa diberikan per oral dalam bentuk tablet enteric-coated oleh karena sangat iritatif terhadap lambung. Penggunaannya bersama-sama dengan antasida atau susu, menyebabkan selaput enteric-coated obat tersebut terurai dalam lambung (5).

C. Motilitas

Penyerapan levodopa terutama terjadi di usus. Oleh karena antasida mempercepat waktu pengosongan lambung, maka penggunaan antasida sebelum pemberian levodopa akan memperbaiki penyerapan levodopa (5). Sebaliknya akan terjadi dengan obat-obat anticholinergik yang akan mengurangi penyerapan levodopa (5). Kedua obat tersebut dipergunakan dalam pengobatan penyakit Parkinson.

D. Enzim-enzim traktus gastro-intestinalis

Hambatan pada enzim konjugase diusus oleh diphenylhydantoin akan mengganggu penyerapan asam folat (8). Defisiensi asam folat dapat juga terjadi pada pemakaian kontrasepsi oral melalui mekanisme yang serupa (5). Pyridoxine, suatu vitamin, dapat mengurangi atau menghilangkan samasekali khasiat anti parkinson dari levodopa. Pyridoxine merupakan kofaktor enzim dopa decarboxylase. Oleh karena itu pyridoxine akan mempercepat pengubahan levodopa menjadi dopamine, sedangkan dopamine tidak dapat melalui blood-brain barrier (5).

E. Perubahan flora usus

Effek antikoagulan coumarin akan meninggi pada pemberian bersama-sama dengan chloramfenikol, neomycin dan tetrasiklin. Mungkin ini disebabkan hambatan sintesa vit K oleh flora dalam usus (1). Begitu juga asam para-aminosalisilat (PAS) dapat mengurangi kadar plasma dari rifampicin (1). Diduga ini disebabkan oleh malabsorpsi usus

yang diinduksi oleh asam para-aminosalisilat.

II. Interaksi pada pengikatan protein.

Setelah diserap, pada umumnya obat akan diikat oleh protein plasma atau jaringan dalam suatu ikatan yang reversibel. Suatu obat dapat melepaskan ikatan protein dengan lain obat. Ini tergantung dari jumlah dan kekuatan ikatan protein terhadap masing-masing obat. Bila obat lepas dari ikatan dengan protein, maka obat akan menjadi aktif. Disamping itu metabolisme dan ekskresi obat tersebut dipercepat juga.

Tolbutamide dapat meningkatkan aktivitasnya (dapat terjadi hipoglikemia) oleh penambahan sulfaphenazole atau phenylbutazone maupun salisilat (8). Waktu prothrombin dari coumarin akan menjadi lebih lama bila digunakan bersama-sama dengan clofibrate, phenylbutazone, oxyphenbutazone, diphenylhydantoin, mefenemic acid dan salisilat (1). Dapat timbul gejala-gejala intoksikasi karena peninggian kadar methotrexate dan quinine bebas pada penggunaan bersama-sama methotrexate dengan sulfonamide atau salisilat, quinine dengan pyrimethamine (1,8).

III. Interaksi pada reseptor

Effek obat terjadi setelah molekul obat melekat/terikat pada tempat tertentu dinding atau dalam sel target yang kita sebut "reseptor site". Jumlah reseptor yang dapat diikat tergantung dari jumlah obat yang beredar dalam tubuh, mudah atau tidak mudah mencapai reseptor dan afinitas reseptor terhadap obat tersebut.

Suatu obat dengan afinitas yang lebih besar atau terdapat dalam jumlah yang lebih banyak, dapat menghalangi/mencegah ikatan obat dengan reseptor yang sama..

A. Reseptor cholinergik

Alkaloid belladonna, obat-obat

parasimpatolitik sintetis maupun semisintetis, phenothiazine dan derivat-derivatnya, antidepressan trisiklik, antihistamin, quinidine, procainamide; semuanya mempunyai khasiat anticholinergik sehingga penggunaannya secara bersama-sama dapat menimbulkan penghambatan cholinergik yang berlebih-lebihan (atropine-like intoxication).

Hambatan neuromuskuler oleh tubocurarine atau gallamine dapat diperbesar oleh ether, magnesium sulfat, quinidine dan beberapa antibiotika (streptomisin, neomycin, kanamycin, gentamycin, polymyxin, oxytetrasiklin) (1,8)

B. Reseptor adrenergik

Beberapa obat anestetik (chloroform, ethylchloride, halothane, cyclopropane, tri chlorethylene) meningkatkan sensitivitas jantung terhadap catecholamine. Penggunaannya bersama-sama dengan obat adrenergik golongan catecholamine maupun non-catecholamine dapat menimbulkan artimia (1). Propanolol, suatu penghambat beta-adrenergik, memperpanjang efek hipoglikemik dari insulin. Ini mungkin disebabkan karena pengaruhnya pada proses glikogenolisis oleh catecholamine (18).

Effek antihipertensi dari guanethidine akan berkurang bila digunakan bersama-sama dengan antidepressan trisiklik (imipramine, amitriptyline). Ini terjadi karena obat tersebut menghalangi uptake guanethidine oleh akhiran syaraf adrenergik. Begitu pula pengaruh efedrine atau amphetamine pada guanethidine (8).

Sebaliknya dapat terjadi krisis hipertensi bila amphetamine, efedrine, phenyl propanolamine, levodopa, phenylephrine, tyramine (dalam makanan) digunakan bersama-sama dengan obat MAO inhibitors (mis. isocarboxazid, nialamide). Reserpine dapat mengurangi efek simpatomimetik dari obat adrenergik golongan catecholamine; juga khasiat terapeutik dari levodopa.

IV. Interaksi pada metabolisme obat.

Pada umumnya obat adalah lipid-soluble dan setelah mengalami metabolisme (biotransformasi) menjadi

water-soluble sebelum diekresikan oleh ginjal. Perubahan ini terutama terjadi disel-sel hati oleh enzim-enzim mikrosom. Beberapa obat dapat meningkatkan aktivitas enzim-enzim ini. Ini disebut induksi enzim. Oleh karena itu metabolisme obat itu sendiri atau obat-obat lain yang menggunakan enzim yang sama akan dipercepat. Terdapat juga obat yang memperlambat metabolisme obat lain dengan menghambat aktivitas enzim atau berkompetisi untuk enzim yang sama.

A. Induksi enzim

Fenobarbital dan barbiturat-barbiturat lainnya mempercepat metabolisme antikoagulan coumarin, sehingga pada penggunaan bersama-sama diperlukan dosis coumarin yang lebih besar. Jika pada suatu saat penggunaan barbiturat dihentikan tanpa mengurangi dosis coumarin, dapat terjadi perdarahan yang berbahaya (8). Fenobarbital juga mempercepat metabolisme doxycycline (10), diphenylhydantoin, digitoxin, kortikosteroid dan hormon sex (8,5,2).

Diphenylhydantoin sendiri dapat mempercepat metabolisme digitoxin, kortikosteroid dan hormon sex steroid (8). Metabolisme vitamin D dipercepat oleh diphenylhydantoin dan fenobarbital, sehingga dapat terjadi defisiensi vitamin D pada pengobatan anti konvulsi yang lama dengan kedua obat tersebut (5).

B. Hambatan metabolisme

Metabolisme tolbutamide atau chlorpropamide diperlambat oleh antikoagulan dicumarol sehingga dapat terjadi hipoglikemia. Efek yang sama juga dapat terjadi bila tolbutamide digunakan bersama dengan chloramfenikol, phenylbutazone, sulfaphenazole, probenecid dan MAO inhibitors (1,8).

Dapat terjadi gejala-gejala intoksikasi diphenylhydantoin bila obat itu digunakan bersama-sama dengan dicumarol, chloramfenikol, phenylbutazone, isoniazid, asam aminosalisilat, disulfiram (1,8). Efek toksik dari oxyphenbutazone meningkat pada penggunaan bersama-sama dengan methandrostanolone (1), sedangkan kontrasepsi oral akan memperbesar kemungkinan toksitas

oleh pethidine dan promazine (8).

V. Interaksi pada ekskresi

Banyak obat atau metabolitnya dikeluarkan dari tubuh melalui ekskresi ginjal. Zat yang bebas (tidak terikat protein) meninggalkan sirkulasi darah dan difiltrasi oleh membran glomerulus. Ditubuli ginjal zat dapat diserap kembali secara aktif maupun pasif. Sel-sel tubuli juga dapat mensekresikan zat-zat ke dalam lumen tubuli. Retensi atau ekskresi obat dapat dirubah oleh interaksi yang mempengaruhi fungsi ginjal tersebut diatas.

A. Sekresi aktif ditubuli ginjal.

Melalui mekanisme ini obat-obat dikeluarkan dari sirkulasi darah dan disekresikan melalui sel-sel tubuli. Bahkan obat-obat yang terikat proteinpun dapat disekresikan. Bila suatu obat dapat menggantikan lain obat dalam mekanisme sekresi ini, ekskresi ginjal dari obat itu menjadi terhambat. Contoh yang sudah dikenal adalah penggunaan probenecid untuk meningkatkan efek terapeutik dari penisilin.

Ternyata bahwa phenylbutazone juga memberikan efek yang sama terhadap penisilin dan acetohexamide (efek hipoglikemik meninggi)

Demikian pula pada penggunaan bersama-sama salisilat dalam dosis tinggi dengan furosemide dapat menyebabkan intoksikasi salisilat (2). Telah dilaporkan berkurangnya ekskresi asam para-aminosalisilat, sulfonamida dan dapson oleh penggunaan probenecid (8).

Yang cukup penting juga adalah efek hipoglikemik yang meninggi pada penggunaan bersama-sama chlorpropamide dengan dicumarol dan tolbutamide dengan sulfonamida (8).

B. Reabsorpsi ditubuli ginjal.

Terdapat dua mekanisme reabsorpsi yaitu aktif atau pasif (difusi). Obat-obat dapat berkompetisi untuk reabsorpsi aktif ditubuli. Ini dapat terjadi bila beberapa obat dengan efek urikosurik digunakan bersama-sama. Efek urikosurik dari probenecid, sulfapyrazone akan diturunkan oleh salisilat (8).

Diffusi pasif obat dari tubuli

ginjal kembali kedalam plasma dipengaruhi oleh faktor-faktor yang sama yang mengatur penyerapan ditraktus gastro-intestinalis. Obat-obat yang bersifat asam lemah atau basa lemah hanya dapat direabsorpsi (pasip) dalam bentuk tidak terionisasi (non-ionized). Perubahan pH cairan tubuli akan mempengaruhi derajat ionisasi, sehingga akan merubah kecepatan ekskresi obat-obat

Urine yang alkalis (mis. dengan pemberian Na-bikarbonat) akan mempercepat ekskresi obat-obat yang bersifat asam lemah (pKa 3.0—7.5) dan memperlambat ekskresi obat-obat yang bersifat basa lemah (pKa 7.5—10.5). Sedangkan urine yang asam (mis. dengan pemberian ammonium chloride, asam askorvik) akan memberikan pengaruh sebaliknya. Obat-obat yang bersifat

basa lemah adalah: amphetamine, chloroquin, mecamylamine, meperidine, qinine, qyinaquine dan quinidine: Yang bersifat asam lemah adalah: fenobarbital, asam salisilat, beberapa sulfonamide.

Ada juga interaksi yang terjadi pada sel mikro-organisme, yang merupakan reseptor dari obat-obat kemoterapi dan antibiotika. Oleh karena ini mencakup persoalan yang cukup luas, jenis interaksi ini akan dibahas tersendiri pada lain kesempatan.

KEPUSTAKAAN:

- 1.1. AMA Department of Drugs, AMA DRUG EVALUATIONS, 2nd ed. Publishing Sciences Group, Inc, Massachusetts, 1973.
2. Brooks, S.M., et al, New Engl. J. Med., 286, 1125—1128, 1972.

3. Greenberger, N.J., Ann. Int. Med., 5, 792, 1971.
4. Hansten, P.D., Drug Interactions, Lea & Febiger, Philadelphia, 1971.
5. Hussar, D.A., Am.J.Pharm, May—June 1973, p.65—11.6.
6. Kabins, S.A. JAMA, 219, 206—212, 1972.
7. McEwen, J. and Stevenson, I. H., Scot. Med. J., 17, 67—77, 1971.
8. Melmon, K.L. and Morelli, H.F., Clinical Pharmacology, The MacMillan Co, New York, 1972.
9. Neuvonen, P.J., et al, Brit. Med. J., 4, 532—534, 1970.
10. Neuvonen, P.J. and Pentilla, O., Brit. Med. J., 1, 535, 1974
11. Seidler, G., Handbook of Drug Interactions, Wiley Intersciences, New York, 1971.



Vitamins &
Minerals
in
VIFERRON[®]
caplets