

Interaksi Obat Yang Penting Di Klinik

Yasavati Kurnia Nah*

Abstract : Many drug interactions can be predicted if pharmacodynamic effects, pharmacokinetics properties and other mechanisms of action of the interacting agents are known.

The effect of one drug can be increased or decreased or a quite new effect produced by the previous, concurrent or subsequent administration of another.

The increasing number of drugs available and the increasing use of multidrug the rapeutic regimens enhance the potential for drug interaction.

The most obvious interactions are those producing altered pharmacokinetics of oral anticoagulants, antidiabetic drugs, cardiac glycosides, nonsedating antihistamine, benzodiazepines, immunosuppressant and cytotoxic drugs. These drugs have low therapeutic ratio and an altered response may be potentially lethal.

Key Words : *Drugs interaction, multiple drugs therapy, pharmacodynamic, pharmacokinetic.*

Pendahuluan

Obat-obat modern bekerja lebih spesifik dan lebih kuat dibandingkan dengan pendahulunya, dan ditengarai mempunyai mekanisme kerja yang lebih kompleks dan efek yang beragam. Karena itu dengan cara kerja yang kompleks tadi maka tidaklah mengherankan bila pemberian obat yang satu dapat mempengaruhi efek dari obat lain yang diberikan bersamaan, baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Keadaan ini disebut sebagai interaksi obat (*drug interaction*), yang dapat meliputi tiga macam efek yaitu sinergisme (efek satu atau lebih obat bertambah), antagonisme (efek satu atau lebih obat berlawanan, serta terjadi gangguan dari efek satu atau lebih obat), atau munculnya efek idiosinkrasi (efek klinis yang muncul dari kombinasi obat ini berlainan dari efek yang biasanya ditimbulkan oleh masing-masing obat).

Interaksi obat merupakan penyebab penting dari toksisitas obat yang berhubungan dengan penggunaannya dalam pengobatan (*therapy-related toxicity*). Sayangnya kesadaran dan pengenalan dari efek samping obat akibat kejadian interaksi obat sangat rendah di kalangan dokter dan tenaga medis lainnya.¹

Dengan meningkatnya penggunaan obat sekarang, dan beragamnya penyakit yang diderita oleh pasien, maka kesempatan terjadinya interaksi obat semakin tinggi pada praktik sehari-hari. Insidens dari efek samping obat meningkat hampir bersamaan dengan banyaknya obat yang diberikan, dan sebagian disebabkan karena terjadinya interaksi obat.² Pasien-pasien yang berada dalam kondisi kritis, berpenyakit kronis, atau pasien lanjut usia

* Dr. Yasavati Kurnia Nah, MS: Dosen Bagian Farmakologi, FK Ukrida

(lansia) adalah yang paling sering mengalami risiko manifestasi dari interaksi obat.

Obat-obat yang dijual bebas (*over-the-counter non prescription medications*), produk herbal atau obat-obat rumahan (*home remedies*), menambahkan potensi kemungkinan terjadinya interaksi obat, dimana sering kali hal ini berada diluar jangkauan para dokter.³ Pasien sering kali tidak menyadari bahwa sebagian atau seluruh obat yang beragam itu dapat menimbulkan efek yang berbahaya, karena mereka berpikir bahwa obat yang dijual bebas atau herbal bukanlah bagian dari pengobatannya, sehingga sering kali mereka tidak mengemukakannya. Juga sering dilupakan oleh pasien untuk mengatakan bahwa mereka juga menerima obat-obat yang diberikan tidak melalui mulut, misalnya transdermal, inhalasi, dan lain-lain, sehingga ditemukan kesulitan waktu menelusuri dari mana datangnya efek interaksi obat. Dan jangan dilupakan kadang-kadang pasien juga diobati oleh lebih dari satu dokter terutama dokter spesialis yang hanya mengobati setiap jenis penyakit sesuai dengan keahliannya.

Mengingat pentingnya kejadian interaksi obat dalam praktik sehari-hari, dan sering kali tidak disadari oleh para klinikus, maka pada kesempatan ini akan dikemukakan hal-hal yang penting dalam terjadinya interaksi obat.

Interaksi Obat

Interaksi obat didefinisikan sebagai kejadian dimana respons farmakologis atau klinis dari pemberian suatu kombinasi obat, tidak sama dengan efek yang diharapkan timbul bila dua obat diberikan sendiri-sendiri. Atau lebih mudah dimengerti, interaksi obat terjadi bila efek dari satu obat berubah dengan kehadiran obat lainnya, makanan, minuman atau zat kimiawi lingkungan.

Efek sinergisme dari berbagai macam kombinasi obat juga ada yang menguntungkan misalnya pada keadaan di mana kita ingin mendapatkan tujuan pengobatan dengan mengurangi kemungkinan terjadinya efek samping. Misalnya pada terapi kombinasi pada anti-tuberkulosa, kombinasi obat-obat kemoterapi pada keganasan, kombinasi obat antihipertensi dan obat asma.

Efek antagonis juga dapat menguntungkan di satu sisi, seperti pada penggunaan antagonis opioid misalnya nalokson, naltrekson pada kasus overdosis opioid, dan penggunaan antikolinergik misalnya benzatropin dan triheksifenidil untuk mengatasi sindrom ekstrapiramidal akibat penggunaan antiemetik dan antipsikosis.

Telah dikemukakan di atas bahwa insidens efek samping obat akan meningkat dengan banyaknya obat yang diberikan.

Tabel 1. Distribusi Efek Samping Obat pada Pasien yang Dirawat di Rumah Sakit berdasarkan Jumlah Jenis (*item*) Obat yang Diresepkan. (*May et al.*)

Parameter	Jumlah jenis (<i>item</i>) obat yang diresepkan			
	0-5	6-10	11-15	16-20
Jumlah pasien	4009	3861	1713	641
Jumlah efek samping	142 (4%)	397 (10%)	478 (28%)	347 (54%)

Kekerapan Terjadinya Interaksi Obat Yang Penting

Kekerapan terjadinya interaksi obat yang signifikan secara klinis sukar dinilai. Kesulitan penilaian tersebut disebabkan tidak seragamnya definisi mengenai interaksi obat, dan kurangnya daftar standar interaksi obat yang sesuai dengan penggunaan obat di masing-masing rumah sakit. Kekerapan terjadinya penulisan resep obat yang berpotensi menimbulkan interaksi obat mungkin berkisar antara 4 sampai 5% di antara pasien-pasien di rumah sakit.⁴ Biasanya kebanyakan dari kemungkinan terjadinya interaksi obat tidak timbul atau tidak dikenali sebagai interaksi obat. Pada suatu penelitian survailan yang besar terungkap bahwa kekerapan terjadinya efek samping obat yang dilaporkan sebanyak 3 600 di antara 83 000 penggunaan obat (4.3%), dan 234 (6.9%) di antaranya merupakan interaksi obat. Data terbaru menunjukkan bahwa kemungkinan terjadinya interaksi antara beberapa macam obat berkisar antara 0 sampai 1.0% dari pasien yang dirawat di rumah sakit.⁵ Suatu penelitian mengenai adanya interaksi obat yang berhubungan dengan persepan obat pada apotek di Amerika Serikat menunjukkan kekerapan sebesar 4.1%, dan satu penelitian pada penderita epilepsi memperlihatkan adanya kejadian toksisitas obat sebesar 6% yang diduga berhubungan dengan kejadian interaksi obat.

Pasien orang yang lanjut usia memiliki kecenderungan kemungkinan mengalami interaksi obat yang lebih sering, yang disebabkan oleh beberapa sebab, misalnya karena digunakannya lebih banyak macam obat per orang, dan terjadinya

defisiensi mekanisme kompensasi homeostasis, bila terjadi efek samping. Beberapa penelitian menunjukkan terjadinya interaksi obat sampai 88% pada populasi lansia yang berobat jalan.⁶

Konsekuensi Interaksi Obat

Kejadian interaksi obat baru menjadi hal yang penting untuk para pasien dan dokter, bila terjadi gangguan pada efektivitas atau berkurangnya keamanan dari pengobatan.⁷

Kejadian interaksi obat yang berpotensi membahayakan atau menyebabkan kematian disebabkan karena interaksi dengan obat antikoagulan, anti diabetik, dan antineoplastik. Interaksi obat lebih sering membawa dampak yang serius bila terjadi pada lansia atau pasien yang menderita penyakit sangat berat. Obat-obat tertentu membutuhkan perhatian serius, terutama obat-obat dengan indeks terapi sempit (*narrow therapeutic index*), obat yang memiliki sifat menginduksi sendiri (*self-inducible*) atau memiliki jalur metabolik jenuh (*saturable metabolic pathways*), atau yang mempunyai kurva respons dosis yang curam (*steep dose-response curves*).

Interaksi di antara obat-obat yang umum digunakan secara luas atau obat-obat yang sering digunakan bersama-sama dalam pengobatan penyakit spesifik tertentu, lebih penting dibandingkan dengan interaksi dari obat-obat yang sangat jarang digunakan. Hal ini mendatangkan masalah bagi obat-obat yang mudah didapat tanpa resep atau zat-zat lainnya. Misalnya alkohol, rokok, antasid dan obat antiinflamasi nonsteroid yang berpotensi menyebabkan interaksi dengan banyak obat lainnya.⁸

Variasi Individual

Interaksi obat dapat terjadi pada seseorang, namun tidak pada orang lain. Misalnya interaksi terhadap penghambat monoamine oksidase selektif dan nonselektif hanya terjadi pada sekelompok kecil pasien yang berisiko.⁹ Efek dari interaksi obat-obat yang mengenai jalur metabolisme obat, dapat bervariasi besar pada satu pasien ke pasien lainnya, disebabkan karena adanya variasi individual dari kecepatan metabolisme obat dan suseptibilitas pada cara menginduksi enzim mikrosomal. Kemampuan seseorang untuk memetabolisme obat tertentu bervariasi berdasarkan genetik.¹⁰ Populasi orang diklasifikasikan berdasarkan kelompok yang mempunyai metabolisme lambat/lemah (*slow or poor metabolism*) dan metabolisme cepat/ekstensif (*fast or extensive metabolism*), sesuai dengan aktivitas enzim mikrosom P450 dan enzim asetilatornya. Misalnya meningkatnya kadar obat pada seseorang dengan asetilator lambat, mungkin menimbulkan efek pada metabolisme obat lainnya, seperti pada peningkatan kadar isoniazid terlihat akan menghambat metabolisme fenitoin, dengan konsekuensi meningkatnya potensi terjadinya toksisitas fenitoin, di mana hal ini tidak terlihat pada orang dengan asetilator cepat.

Efek dari Adanya Penyakit

Beberapa interaksi obat dapat dipengaruhi oleh adanya penyakit tertentu, namun sayangnya informasi mengenai hal ini sangat sedikit. Terjadinya kelemahan otot akibat kombinasi antara antimikroba golongan aminoglikosida misalnya kanamisin,

gentamisin, tobramisin dengan obat pelunpup otot golongan nondepolarisasi misalnya tubokurarin, pankuronium, vekuronium, meningkat pada orang yang menderita miopati, hipokalemia, gangguan ginjal.¹¹ Demam akut, vaksinasi influenza, hepatitis, iskemia atau kongesti hati akibat gagal jantung kanan mungkin akan mengurangi kemampuan enzim mikrosom P450 untuk memetabolisme obat misalnya teofilin, siklosporin, dan walfarin.¹² Pada keadaan ini penghambat metabolisme obat mungkin memiliki efek sinergis dalam meningkatkan konsentrasi serum obat yang dimetabolisme. Contoh lain misalnya, efek penghambatan simetidin terhadap enzim mikrosomal hepar menjadi lebih besar pada pasien dengan penyakit hati kronis. Juga hepatotoksitas parasetamol (asetaminofen) bertambah dengan adanya penyakit hati kronis dan dengan ditambahkan zat yang menginduksi enzim seperti alkohol (etanol) atau isoniazid.¹³

Mekanisme Terjadinya Interaksi Obat

Obat-obat dapat berinteraksi secara fisik (farmasetikal), farmakodinamik, atau farmakokinetik. Beberapa jenis obat dapat berinteraksi sekaligus melalui berbagai cara, sehingga menyulitkan untuk mengambil kesimpulan sebagai mekanisme tunggal yang menyebabkan interaksi tersebut. Misalnya aspirin dapat mengganggu absorpsi dan sekresi tubuler aktif obat lain yang bersifat asam. Juga alkohol dapat mempengaruhi obat lain melalui mekanisme farmakodinamik maupun farmakokinetiknya. Contoh lain misalnya amiodaron dapat meningkatkan konsentrasi digoksin serum, melalui penghambatan

sekresi renal, ekskresi hepatobilier dan juga mungkin melalui mekanisme *displacement* dari *tissue binding sites* serta meningkatkan absorpsinya.

Di bawah ini akan disinggung beberapa contoh interaksi obat yang terjadi melalui beberapa mekanisme kerja:

1. Interaksi Farmasetik (*Pharmaceutical Incompatibility*)

Obat-obat dapat menjadi inaktif atau terjadi endapan bila tidak tercampur di dalam *syringe*, atau cairan infus, atau darah sebelum diberikan pada pasien. Fenitoin dan tiopental dapat terjadi endapan kalau dilarutkan dengan larutan yang tidak tepat. Hidrokortison dapat menyebabkan inaktivasi penisilin, heparin, atau kanamisin bila diberikan bersama-sama.

2. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik meliputi terjadinya efek aditif, sinergistik, atau antagonis dari beberapa obat yang bekerja pada reseptor atau sistem fisiologik yang sama. Interaksi ini mungkin yang paling bermakna dan penting secara klinis, terutama dengan peresepan obat yang banyak (*multiple prescription*) dari obat-obat yang bekerja pada susunan saraf pusat, dan hal ini sering terjadi pada penderita lanjut usia.

a. Interaksi Pada Reseptor

Satu obat mungkin mempunyai afinitas yang lebih besar pada reseptor yang sama dibandingkan dengan obat lainnya. Contoh interaksi obat pada reseptor misalnya kompetisi pada reseptor adrenergik beta antara obat katekolamin misalnya adrenalin dengan penghambat adrenoseptor beta misalnya propanolol. Jadi penggunaan

adrenalin sebagai obat inotropik pada pasien yang menerima penghambat adrenoseptor beta akan menyebabkan terjadinya hipertensi sangat hebat, disertai iskemia perifer yang disebabkan karena vasokonstriksi oleh adrenoseptor alfa-1.

Interaksi serius juga terlihat dengan timbulnya sindrom ekstrapiramidal dan demensia yang ireversibel pada penggunaan litium bersama dengan metildopa atau haloperidol.¹⁴

Contoh lain; terjadinya bradikardi dan gangguan konduksi atrioventrikuler pada penggunaan antagonis kalsium (misalnya, verapamil, diltiazem) bersama dengan penghambat adrenoseptor beta (propanolol) atau digoksin. Serta terjadinya potensiasi efek beberapa obat penghambat neuromuskuler bila diberikan bersama dengan antagonis kalsium dan antibiotik golongan aminoglikosida.

b. Obat yang Bekerja pada Sistem Fisiologis yang Sama

Interaksi yang terjadi biasanya menyebabkan penurunan atau penambahan respons obat yang terjadi. Misalnya diuretik, penghambat adrenoseptor beta, *MAO inhibitor*, anestetik, dan *CNS-depressant* akan mempotensiasi efek penurunan tekanan darah dari obat-obat antihipertensi. Hal ini terlihat jelas pada terjadinya hipotensi berat pada penderita yang mendapat penghambat ACE (*angiotensin converting enzyme*) pada saat induksi anestesi umum.¹⁵

c. Perubahan Keseimbangan Cairan dan Elektrolit

Perubahan keseimbangan elektrolit dapat menyebabkan perubahan efek beberapa obat,

terutama obat yang bekerja pada miokardium, transmisi neuromuskuler, dan ginjal. Interaksi penting adalah terjadinya efek potensiasi pada pemberian glikosida jantung bersama dengan diuretik yang menyebabkan hipokalemia. Juga terjadinya efek proaritmia pada penggunaan beberapa obat antiangina misalnya sotalol, amiodaron, kuinidin, dan disopiramid bertambah bila digunakan bersama diuretik yang menyebabkan terjadinya hipokalemia. Selain itu juga bertambahnya intoksikasi litium, bila digunakan bersama diuretik terutama tiasid dan metozalone, juga bila digunakan bersama dengan non-steroid antara lain *anti inflammatory drugs*, yang disebabkan karena hambatan pada ekskresi renal litium yang prostaglandin-dependen. Obat *nonsteroid antiinflammatory drugs (NSAID)* juga mengganggu fungsi ginjal sehingga menyebabkan retensi cairan dan natrium, sehingga NSAID akan menghambat efek beberapa jenis obat diuretik dan antihipertensi. Terlihat dari laporan terjadinya udem pada pasien hipertensi yang mengalami interaksi tadi.¹⁶ *Nonsteroid antiinflammatory drugs* juga dapat menyebabkan gangguan efek diuretik dan efek penghambat ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) pada pasien dengan gagal jantung. Kombinasi indometasin dan triamteren juga sangat berbahaya, sehingga dapat menyebabkan gagal ginjal akut.

d. Gangguan pada Mekanisme Transport Intraseluler

Banyak amin aromatik mengalami proses penyerapan kembali pada ujung saraf simpatis

melalui mekanisme transpor aktif, yang dapat dihambat secara kompetitif dengan simpatomimetik amin dan zat lain. Contoh; dosis terapi efedrin, amfetamin, fenilpropanolamin, pseudo-efedrin, fenilefrin, klorpromazin, amitriptilin, imipramin, dan desipiramin dapat menghambat efek penurunan tekanan darah dari obat penghambat neuron adrenergik misalnya guanetidin dan metanidin.¹⁷ Contoh lain misalnya penghambat ACE dan perheksilin (obat antiangina refrakter) dapat menginduksi hipoglikemia pada pasien diabetes yang mendapat obat antidiabetik.

3. Interaksi Farmakokinetik

a. Interaksi Karena Proses Absorpsi

Absorpsi obat oral tergantung dari beberapa faktor misalnya formulasi obat, pKa, dan kelarutan obat dalam lemak yang harus selalu dipertimbangkan dengan hal lain misalnya aliran darah splanknikus, pH intestinal, motilitas, flora bakteri usus, dan kapasitas metabolik traktus gastrointestinal.

● Perubahan pH Gastrointestinal

Obat yang mengganggu pH misalnya antasid, antagonis reseptor H-2, dan penghambat pompa proton dapat menyebabkan efek yang kompleks dan tak terduga pada proses absorpsi obat lain yang diberikan bersamaan.

Antasid

Antasid yang mengandung magnesium dapat menurunkan absorpsi siprofloksasin

karena terjadinya kelat, sebaliknya pembentukan kelat dengan dikumarol malah meningkatkan absorpsinya. Juga bioavailabilitas sefepodoksim proxetil dan sefuroxime axetil menurun bila diberikan bersamaan dengan obat yang meningkatkan pH cairan lambung.

Antagonis Reseptor H-2

Antagonis H-2 dan antasid sangat menurunkan absorpsi antifungal misalnya ketokonazol dan itrakonazol. Antagonis H-2 dan omeprazol meningkatkan absorpsi glibenklamid (gliburid), glipizid, dan tolbutamid, sehingga berpotensi terjadinya hipoglikemia.

Sukralfat

Sukralfat dapat sedikit menurunkan absorpsi ketokonazol dan menurunkan secara signifikan absorpsi levotiroksin.¹⁸

● **Waktu Pengosongan Lambung dan Motilitas Gastrointestinal**

Obat lebih banyak dan lebih cepat diabsorpsi di usus halus dibandingkan di lambung. Karena itu obat yang mengganggu waktu pengosongan lambung dapat mempengaruhi kecepatan absorpsi obat lain yang diberikan dalam waktu yang bersamaan.

Obat antikolinergik misalnya propantelin dan antispasmodik lain misalnya mebeverin menurunkan motilitas gastrointestinal, dan menyebabkan penurunan kecepatan absorpsi obat lain misalnya parasetamol. Sebaliknya metoklopramid dan sisaprid mempercepat waktu pengosongan lambung, sehingga

meningkatkan kecepatan absorpsi dan konsentrasi plasma puncak beberapa obat misalnya parasetamol, diazepam, propranolol, alkohol, litium, teofilin lepas lambat, meflokuin, siklosporin, dan lain-lain.¹⁹

● **Pembentukan Ikatan atau Kelat**

Obat dapat bereaksi langsung dalam traktus gastrointestinal dan membentuk kelat insolubel yang tidak dapat diabsorpsi, misalnya zat besi dengan kuinolon misalnya siprofloksasin, antasid yang mengandung aluminium, kalsium, atau magnesium dengan tetrasiklin atau siprofloksasin. Sukralfat mengganggu absorpsi siprofloksasin, tiroksin, fenitoin, dan obat lain. Selain itu jangan berikan bifosfonat bersamaan dengan kalsium, karena akan menurunkan bioavailabilitas keduanya.²⁰

● **Perubahan Flora Bakteri Usus**

Beberapa obat misalnya sulfasalazin, levodopa, dan digoksin mengalami metabolisme ekstensif oleh bakteri usus. Penggunaan antimikroba misalnya eritromisin, tetrasiklin, dan antimikroba berspektrum lebar lainnya akan mengurangi absorpsi obat tersebut.

b. **Interaksi Obat pada Proses Distribusi Obat**

* **Pergeseran Ikatan Protein Plasma**

Interaksi terjadi bila satu obat menggeser obat lainnya dari ikatan proteinnya, menyebabkan peningkatan kadar plasma

obat yang tergeser secara transien. Paling sering terjadi pergeseran antara obat yang bersifat sangat asam misalnya NSAID dengan obat lain misalnya antidiabetik oral, dikumaro,l dan lainnya.

c. Interaksi Obat pada Proses Metabolisme

*** Induksi Metabolisme Obat**

Proses induksi metabolisme obat sangat kompleks dan merupakan fenomena *dose-related*, dan melibatkan enzim-enzim hati yang berperan dalam metabolisme obat misalnya enzim sitokrom P-450, CYP, dan lainnya.

Ada laporan terjadinya kehamilan dan perdarahan antara haid pada pengguna kontraseptif oral yang juga mendapat primidon, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, griseofulvin, dan rifampisin, yang disebabkan karena induksi metabolisme estrogen melalui enzim CYP3A4, CYP2C, dan CYP2E1.²¹

*** Inhibisi Metabolisme Obat**

Inhibisi metabolisme obat dapat menyebabkan perpanjangan respons obat dengan bahaya terjadinya toksisitas. Sangat perlu diingat beberapa obat yang dapat merupakan inhibitor dari metabolisme obat lain, misalnya simetidin, diltiazem, verapamil amiodaron, fenilbutazon, sulfinpirazon, beberapa sulfonamide, beberapa antimikroba makrolid (eritromisin, klaritromisin, troleandomisin), kloramfenikol, antifungal (ketokonazol, itrakonazol, mikonazol), isoniazid, dextro propoksifen, fluoksetin, fluvoksamin, disulfiram, metronidazol alopurinol, alkohol, dan

grape fruit. Inhibisi metabolisme obat yang penting di klinik;

1. Inhibisi terfenadin dan astemizol (CYP3A4) oleh ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, dan klaritromisin, menyebabkan peningkatan kadar terfenadin dan astemizol sedemikian rupa sehingga menyebabkan aritmia jantung fatal yaitu *torzades de pointes*.
2. Inhibisi metabolisme benzodiazepin kerja cepat, midazolam CYP3A4 oleh diltiazem, verapamil, ketokonazol, dan itrakonazol, menyebabkan perpanjangan lama kerja benzodiazepin dan midazolam, sehingga meningkatkan sedasi.
3. Inhibisi metabolisme siklosporin (CYP3A4) oleh diltiazem, verapamil, anti jamur golongan Azole, eritromisin, dan klaritromisin menyebabkan toksisitas ginjal, hepar, dan susunan saraf pusat.²²

d. Interaksi pada Proses Eksresi

*** Gangguan pada Ekskresi Empedu dan Sirkulasi Enterohepatik**

Obat dengan metabolitnya dapat bersaing pada proses ekskresi empedu misalnya probenesid dapat mengurangi ekskresi empedu dari rifampisin dan indometazin, sedangkan kinidin, amiodaron, dan verapamil dapat mengurangi klirens empedu dari digoksin.

*** Gangguan pada Eksresi Renal**

Beberapa obat dapat menginduksi gangguan renal dengan cara menurunkan klirens kreatinin, sehingga menurunkan

ekskresi obat tersebut dan metabolitnya misalnya aminoglikosida, juga siklosporin dan kaptopril menurunkan klirens ginjal dari digoksin. Selain itu litium dapat menyebabkan ginjal menjadi sensitif terhadap penghambat ACE dengan hasil terjadinya gangguan ginjal.²³

* Kompetisi pada Sekresi Tubuler Ginjal Aktif

Banyak obat yang bersifat asam dan metabolitnya sama-sama berkompetisi dengan sistem transpor tubulus proksimal dan proses sekresi, termasuk sulfonamid, asetazolamid, tiazid, diazoxid, klorpropamid, indometazin, salisilat, sulfinpirazon, probenezid, penisilin, sefalosporin, dikumarol, dan metotreksat. Contoh yang menguntungkan dari proses ini misalnya probenesid dapat meningkatkan konsentrasi serum penisilin dan sefalosporin, dengan cara menunda ekskresinya melalui ginjal.

Interaksi Penghambat MAO = Monoamine Oxidase Inhibitor

Interaksi menyangkut penghambat MAO sulit diduga, namun dapat menyebabkan interaksi berbagai macam obat dan makanan yang serius. Bila pasien mendapat obat penghambat MAO dan dalam waktu bersamaan juga menerima obat simpatomimetik misalnya amfetamin, fenilpropanolamin, pseudo-efedrin, atau tiramin (yang terdapat pada keju, *wine*, ekstrak *yeast* dan ikan hering), maka dalam jumlah besar noradrena-

lin akan dilepas, dan menyebabkan reaksi yang hebat misalnya nyeri kepala hebat, hipertensi hebat, dan pada beberapa kasus terjadi gagal jantung kiri, atau perdarahan intraserebral fatal.

Tiramin yang didapat dari makanan akan dimetabolisme oleh monoamine oksidase pada mukosa intestinal dan hati, sebelum mencapai sirkulasi sistemik, namun pada pasien yang mendapat penghambat MAO, akan diabsorpsi utuh dan melepaskan banyak noradrenalin, sehingga menyebabkan krisis hipertensi.

Reaksi serupa juga terjadi bila memakan kacang fava dan *broad beans*, yang mengandung dopamine, bukan tiramin. Keadaan ini harus segera diobati dengan pemberian intravena penghambat adrenoseptor alfa misalnya fentolamin.

Kejadian interaksi serius juga terjadi dan ditandai dengan hipotensi, takikardi, hiperpireksia, konvulsi dan koma, bila penghambat MAO diberi bersama antidepresan trisiklik, anestesi, dan petidine (meperidin). Sindrom eksitatori serebral ini mungkin disebabkan karena efek sentral akibat kelebihan serotonin, dan mungkin berhubungan dengan sindrom serotonin yang terlihat pada kombinasi penghambat *reuptake* serotonin selektif, klorpropamin, dan obat lain.

Interaksi Lainnya

Banyak interaksi obat yang tidak dapat diklasifikasi, karena mekanisme terjadinya interaksi tidak jelas. Misalnya antagonisme kerja dari levodopa karena vitamin B6 (piridoksin), dan peningkatan risiko terjadinya gagal ginjal pada pasien yang menerima tetrasiklin bersamaan dengan zat anestesi umum metoksifluran.

Simpulan

Sangatlah sulit untuk menetapkan insiden sesungguhnya dan kejadian interaksi obat yang bermakna secara klinis. Laporan klinis yang dipublikasi hanya menggambarkan *the tip of an enormous iceberg*, terutama sangat sulit untuk mengetahui seberapa sering interaksi obat bertanggung jawab atas kejadian kegagalan terapi. Bahaya dari penggunaan berbagai macam obat (*multiple therapy*) mungkin berlebihan karena para klinikus sering kali ragu-ragu dengan adanya banyak teori dan kejadian interaksi obat yang sesungguhnya.

Adalah tidak realistis untuk mengharapkan para klinikus segera mengenali kejadian akibat interaksi obat. Namun penanganan secara khusus diperlukan bagi pasien yang menerima obat-obat antikoagulan, glikosida jantung, antidiabetik oral, antiepilepsi, psikotropik, immunosupresan, dan sitostatika. Pasien-pasien tadi akan dihadapkan pada risiko bila diberikan obat-obat lain tanpa mempertimbangkan bahaya interaksi obat.

Yang paling penting adalah insiden terjadinya interaksi obat akan sangat berkurang bila dilakukan pendekatan terapi dengan menggunakan sesedikit mungkin obat pada pasien.

Daftar Pustaka

1. Pietrie JC, Howie JGR, Dumo D. Awareness and experience of general practitioners of selected drug interactions. *British Medical Journal* 1974;2: 262.
2. May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1977; 22: 322.
3. Strom BL. Adverse reactions to over the counter analgesics taken for therapeutic purposes. *Journal of the American Medical Association* 1994;272:1866-67.
4. Tinawi M, Alguire P. The prevalence of drug interactions in hospitalized patients. *Clinical Research* 1992;40:773A.
5. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adversed drug interactions. *Journal of the American Medical Association* 1992;220: 1238-9.
6. Lipton J.L., Bero LA, McPhee SJ. The impact of clinical pharmacist consultation on physicians geriatric drug prescribing. *Medical Care* 1992;30: 646-58.
7. Koch-Weser J, Greenblatt DJ. Drug interactions in clinical perspective. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1977; 11:405.
8. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complication from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105: 1078-88.
9. Livingstone MG. Interaction with selective MAOIs. *Lancet* 1995;345:533-34.
10. Gonzales FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping: present status and future potential. *Clinical Pharmacokinetics* 1994;26: 59-70.

11. Abel M, Book WJ, Eisenkraft JB. Adverse effect of nondepolarising neuromuscular blocking agents: incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1994;10:420-38.
12. Clien YL, Vraus VL, Leneveu A et al. Acute phase response, interleukin-6 and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1985; 55: 649-60.
13. Crippin JS. Acetaminophen hepatotoxicity; potentiation by isoniazid. *American Journal of Gastroenterology* 1993; 88: 590-2.
14. Cohen WJ, Cohen NH. Lithium carbonate, haloperidol and irreversible dementia. *Journal of the American Medical Association* 1974; 230: 1283.
15. Wood M. Pharmacokinetic drug interactions in anesthetic practice. *Clinical Pharmacokinetics* 1991;21: 285-307.
16. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, et al. Clinical implication of prostaglandin and thromboxane A2 formation. *New England Journal of Medicine* 1988;319:761-7.
17. Crook JE, Nies AS. Drug interactions with antihypertensive drugs. *Drug* 1978;15:72.
18. Hansten PD. Drug interactions with antisecretory drugs. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 1991;5 Suppl 1: 121-8.
19. Na Bangchang KNA, Karbwang J, Bunnag D, et al. The effect of metoclopramide on mefloquine pharmacokinetics. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1991; 32: 640-1.
20. Compston JE. The therapeutic use of biphosphonates. *British Medical Journal* 1994; 309:711-5.
21. Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE et al.. Interindividual variation and drug interactions with hormonal steroid contraceptives. *Drugs* 1981;21:46.
22. Testa B, Jenner P. Inhibitors of cytochrome P450s and their mechanism of action. *Drug Metabolism Reviews* 1981; 12: 1-117.
23. Lehmann K, Ritz E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors may cause renal dysfunction in patients on long term lithium. *American Journal of Kidney Diseases* 1995; 25: 82-7.