

INTERAKSI FARMAKOKINETIKA PADA DISTRIBUSI OBAT

Oleh
FAJAR APOLLO SINAGA*

ABSTRAK

Salah satu faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan adalah interaksi farmakokinetika meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Pengobatan dengan beberapa obat sekaligus atau terkenal dengan istilah polifarmasi akan memudahkan terjadinya interaksi obat. Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatnya toksisitas dan/atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi. Untuk obat-obatan yang bisa berinteraksi secara farmakokinetika perlu mendapat perhatian serius sehingga dapat dicegah efek samping yang tidak diharapkan.

Kata kunci : Interaksi Farmakokinetika, Distribusi Obat

Pendahuluan

Diantara berbagai faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan terdapat faktor interaksi obat. Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan; atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Selain obat makanan, zat kimia yang masuk dari lingkungan, asap rokok, etanol dapat mempengaruhi efek obat.

Interaksi obat dapat berakibat menguntungkan atau merugikan. Interaksi obat yang menguntungkan misalnya:

- Penisilin dengan probenesid dimana probenesid menghambat sekresi penisilin ditubuli ginjal sehingga meningkatkan kadar penisilin dalam plasma dan dengan demikian meningkatkan efektifitasnya dalam terapi gonore;

- Kombinasi obat antihipertensi akan meningkatkan efektifitas dan mengurangi efek samping;
- Kombinasi obat anti tuberkolosis akan memperlambat timbulnya resistensi kuman terhadap obat.

Interaksi obat yang merugikan dapat membahayakan, baik dengan meningkatkan toksisitas obat atau dengan mengurangi khasiatnya.

Interaksi obat juga meliputi reaksi fisikokimia diantara obat-obat parenteral bila dicampur bersama-sama, menyebabkan pengendapan atau inaktivasi.

Pengobatan dengan beberapa obat sekaligus atau terkenal dengan istilah polifarmasi akan memudahkan terjadinya interaksi obat. Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatnya toksisitas dan/atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi. Insiden interaksi obat yang penting dalam klinik sukar diperkirakan karena:

*Dosen IKOR FIK UNIMED

- 1) Dokumentasinya masih sangat kurang;
- 2) Seringkali lolos dari pengamatan karena kurangnya pengetahuan para dokter akan mekanisme dan kemungkinan terjadinya interaksi obat sehingga interaksi obat berupa peningkatan toksisitas seringkali dianggap sebagai reaksi idiosinkrasi terhadap salah satu obat sedangkan interaksi berupa penurunan efektifitas seringkali diduga akibat bertambahnya keparahan penyakit;
- 3) Kejadian atau keparahan interaksi dipengaruhi oleh variasi individu misalnya perbedaan kapasitas metabolisme, penyakit tertentu, usia dan faktor lainnya.

Secara garis besar mekanisme interaksi obat dapat dibedakan atas tiga mekanisme yaitu:

- 1) Interaksi farmaseutik atau inkompatibilitas yaitu interaksi yang terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Pencampuran obat demikian menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna dan lain-lain. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat.
- 2) Interaksi farmakokinetik terjadi bila salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat kedua sehingga kadar plasma obat kedua meningkat atau menurun.
- 3) Interaksi farmakodinamika yaitu interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergis atau antagonis.

Interaksi Farmakokinetika yang Mempengaruhi Distribusi Obat.

Distribusi.

Setelah obat diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik maka akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Banyak faktor yang mempengaruhi distribusi obat diantaranya:

- o Karakteristik jaringan meliputi aliran darah, koefisien partisi dan kelarutannya dalam lemak.
- o Status penyakit yang mempengaruhi fisiologi
- o Ikatan obat dengan protein

Pada awal distribusi obat, obat mengikuti aliran darah menuju jaringan/organ yang mempunyai perfusi tinggi dengan darah seperti jantung, paru-paru, ginjal, hati sehingga cepat terjadi kesetimbangan dengan sirkulasi sistemik. Pada tahap berikutnya, obat terdistribusi ke jaringan lemak, tulang, otot, kulit, jaringan ikat yang mempunyai perfusi lebih rendah. Obat-obat yang tidak larut dalam lemak atau tidak sesuai dengan karakteristiknya dengan jaringan-jaringan di atas, tidak mengalami distribusi pada tahap ini. Obat-obat yang termasuk dalam golongan ini adalah obat yang mempunyai sifat polar, banyak berada dalam sirkulasi sistemik. Tetapi pada obat-obat yang mempunyai kelarutan yang cukup dalam lemak, mempunyai kesesuaian karakteristiknya dengan jaringan/organ tertentu, obat akan terdistribusi ke dalamnya selanjutnya akan terjadi kesetimbangan dengan sirkulasi sistemik. Difusi ke ruang interstisial jaringan terjadi cepat karena celah antarsel endotel kapiler mampu melewatkan semua molekul obat bebas, kecuali di otak.

Selain karakteristik obat dan karakteristik jaringan, aliran darah, dan ikatan obat-protein adalah faktor yang mempengaruhi besarnya distribusi obat. Didalam tubuh obat terdapat dalam dua bentuk yaitu obat dalam bentuk

bebas dan obat dalam bentuk terikat dengan makromolekul/protein. Obat yang dalam bentuk bebas adalah yang aktif secara farmakologi dan dapat berdifusi keluar dari sirkulasi sistemik sehingga distribusinya lebih luas, tetapi obat yang terikat dengan protein plasma tidak aktif secara farmakologis dan tidak dapat berdifusi sehingga banyak berada disirkulasi sistemik dan distribusinya terbatas. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi besarnya ikatan obat dengan protein diantaranya:

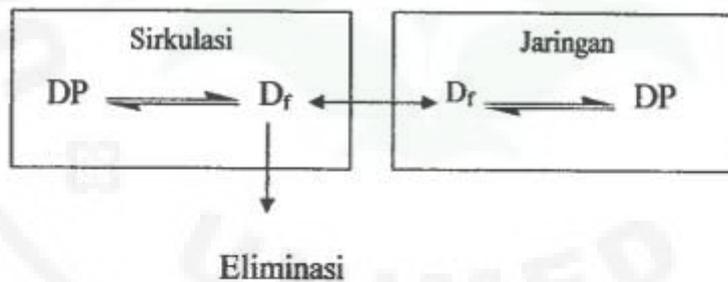
- o afinitas obat pada protein plasma,
- o kadar obat
- o sifat fisikokimia obat
- o kadar protein
- o status penyakit

Berdasarkan perbedaan afinitas obat-obat terhadap protein plasma, obat-obatan dapat saling berinteraksi selama proses distribusi untuk menempati tempat ikatan pada protein plasma. Interaksi dalam distribusi secara umum dibagi atas dua bagian:

1. Interaksi dalam ikatan protein plasma
2. Interaksi dalam ikatan jaringan

Interaksi dalam ikatan protein plasma.

Berbagai obat mengadakan interaksi dengan plasma atau jaringan protein atau dengan makromolekul yang lain seperti melanin dan DNA, membentuk kompleks makromolekul obat. Formasi kompleks obat protein disebut: *protein-binding* (pengikatan protein terhadap obat) dan mungkin merupakan proses *reversible* (dapat balik) atau *irreversible* (tidak dapat balik). Ikatan obat-protein yang tidak reversibel tidak dikehendaki karena dapat menyebabkan toksisitas. Umumnya obat akan berikatan atau membentuk kompleks dengan protein melalui proses bolak balik (reversibel). Ikatan obat-protein yang bolak balik menyatakan secara tidak langsung bahwa obat mengikat protein dengan ikatan kimia yang lemah, misalnya; ikatan ionik, ikatan hidrogen, ikatan lipofilik atau ikatan van der Waals. Asam amino yang menyusun rantai protein mempunyai gugus hidroksil, karboksil, atau berbagai tempat yang ada, untuk interaksi obat yang bolak balik. Ikatan obat pada protein plasma dapat digambarkan sebagai berikut:



Dalam prakteknya, apa yang biasanya diukur sebagai konsentrasi darah atau plasma dari suatu obat adalah konsentrasi obat total (Obat bebas dengan obat terikat) dalam sampel. Namun demikian, obat bebas (Df) yang bisa melintasi membran sel dan bisa mencapai daerah tindakannya sedangkan kompleks obat-protein (DP) terlalu besar untuk melintasi membran. Dengan demikian, obat bebas adalah molekul yang bertanggungjawab untuk menghasilkan efek farmakologis. Pada kesetimbangan, persen atau fraksi obat total yang terikat pada protein plasma dan sel darah merah tetap konstan untuk obat-obat dengan ikatan linier. Sebagai contoh, tingkat pengikatan protein plasma dari fenitoin pada orang dewasa adalah 90% ataupun 0,9 (persen atau fraksi yang tidak terikat adalah 10% ataupun 0,10). Sehingga, jika konsentrasi plasma total dari fenitoin adalah 20mg/L, konsentrasi bebas adalah 2mg/L, dan konsentrasi yang terikat adalah 18mg/L. Perbandingan ini tetap konstan bila konsentrasi dikurangi menjadi 15 mg/L; konsentrasi obat bebas adalah 1,5 mg/L dan konsentrasi obat terikat adalah 13,5 mg/L. Dengan demikian, karena perubahan dalam konsentrasi obat bebas (yang bertanggungjawab untuk pengaruh farmakologis) sebanding dengan yang untuk konsentrasi obat total, pengukuran konsentrasi obat total dalam prakteknya bisa menimbulkan prediksi pengaruh yang diinginkan dalam kebanyakan kasus.

Namun demikian, masalah timbul bila penyakit atau pemberian obat lain secara bersama-sama mengubah rasio kesetimbangan pengikatan. Sebagai contoh pada pasien-pasien dengan hipalbuminemia, tingkat pengikatan fenitoin dengan albumin direduksi. Dengan demikian, fraksi bebas dalam kasus ini akan lebih tinggi dari pada normal. Oleh karena itu, konsentrasi plasma total 20mg/L, yang dibawah kondisi-kondisi normal menghasilkan konsentrasi bebas 2mg/L, kini akan

menimbulkan konsentrasi yang lebih tinggi dari pada 2mg/L untuk pasien-pasien ini. Namun demikian, perlu untuk memahami pengaruh perubahan-perubahan pada pengikatan protein terhadap beberapa parameter kinetik dan konsentrasi obat total dan bebas untuk menafsirkan konsentrasi plasma total atau konsentrasi darah dan secara tepat menyesuaikan regimen dosis.

Selain itu, pengikatan protein dari beberapa obat dalam darah atau plasma tidak linear. Ini berarti bahwa ketika konsentrasi darah total dari obat meningkat, fraksi bebas juga meningkat, yang menimbulkan peningkatan lebih banyak dari peningkatan proporsional dalam konsentrasi obat bebas pada obat total yang lebih tinggi. Dengan demikian, pada konsentrasi yang lebih tinggi, daerah yang bertanggungjawab untuk mengikat obat adalah jenuh, dengan demikian, sebagian besar obat berada dalam bentuk bebas. Salah satu dari contoh dari obat tersebut adalah disopyramide, yang menunjukkan fraksi bebas plasma yang lebih tinggi pada konsentrasi terapeutis yang lebih tinggi. Untuk obat-obat ini, penafsiran konsentrasi plasma total sangatlah sulit. Dengan demikian, pengukuran eksperimen obat bebas, dibandingkan dengan obat total yang diukur secara normal, perlu dalam kasus-kasus seperti ini.

Obat dapat mengikat berbagai komponen makromolekuler dalam darah, meliputi: albumin, α_1 -asam glycoprotein, lipoprotein, immunoglobulin (IgG), eritrosit. Albumin adalah komponen terbesar dari plasma protein yang berperan dalam pengikatan obat yang bolak balik. Dalam tubuh, albumin terdistribusi dalam plasma dan dalam cairan ekstraselular dan kulit, otot dan berbagai jaringan lain. Konsentrasi albumin dalam cairan interstitial adalah sekitar 60 % dari yang ada pada plasma. Waktu paruh dari eliminasi albumin adalah 17-18 hari.

Konsentrasi albumin normal dipertahankan pada tingkatan yang relatif tetap yaitu 3,5% sampai 5,5% (berat per volume) atau 4,5 mg/dL. Albumin berperanan untuk mempertahankan tekanan osmosa darah dan untuk transpor bahan eksogen dan endogen. Sebagai protein transpor untuk bahan endogen, albumin akan membentuk kompleks dengan asam lemak bebas (FFA), bilirubin, berbagai hormon (seperti cortisone, aldosterone, dan thyroxine), tryptophan, dan senyawa lain. Albumin diketahui mempunyai 2 (dua) tempat pengikatan yang dipakai bersama untuk pengikatan berbagai obat. Tempat pengikatan I digunakan oleh obat-obat yang bersifat asam. Banyak obat yang bersifat asam lemah (anionic) berikatan dengan albumin dengan ikatan elektrostatik dan hidrofobik. Obat yang bersifat asam lemah seperti : tolbutamid, fenitoin, ibuprofen, naproxen, warfarin, salisilat, phenylbutazon, dan penicillin sangat cepat berikatan dengan albumin. Namun, kekuatan dari pengikatan obat berbeda untuk setiap obat. Diazepam merupakan contoh obat yang berikatan pada tempat pengikatan II dari albumin.

Albumin disintesa dalam hati. Dengan demikian konsentrasi albumin bisa berkurang pada penyakit hati seperti sirosis yang menimbulkan perubahan-perubahan dalam pengikatan protein obat. Penyakit-penyakit lain yang mengakibatkan penurunan konsentrasi plasma albumin termasuk luka bakar, pembedahan, hepatitis virus akut, gagal ginjal dan kekurangan gizi. Pada sisi lain, peningkatan konsentrasi plasma albumin diamati dalam beberapa situasi seperti dehidrasi dan beberapa gangguan neurologis. Namun demikian secara klinis, kejadian hipalbuminemia jauh lebih sering dibandingkan hiperalbuminemia.

α_2 -asam glycoprotein (orosomucoid) adalah globulin dengan berat molekul sekitar 44.000. Sama dengan albumin, α_2 -asam glycoprotein disintesa dalam hati. Konsentrasi α_2 -asam glycoprotein dalam plasma sangat rendah (0,4 sampai 1 %) dan terutama mengikat obat yang bersifat basa (kationik) seperti propranolol, verapamil, disopiramin, imipramin, kuinidin dan lidocain.. Beda dengan albumin, situasi-situasi klinis yang menimbulkan konsentrasi α_2 -asam glycoprotein yang lebih tinggi lebih sering terjadi dari pada konsentrasi yang rendah. Konsentrasi plasma α_2 -asam glycoprotein akan naik pada keadaan *trauma injuries*, inflamasi, pembedahan, luka bakar, dan *acute myocardial infarction*. Penyakit-penyakit hati seperti sirosis akan mengakibatkan penurunan pada konsentrasi α_2 -asam glycoprotein. Sama halnya dengan albumin pada α_2 -asam glycoprotein obat bisa saling menggeser dari tempat pengikatannya tergantung pada afinitasnya.

Lipoprotein terdiri dari lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), lipoprotein densitas rendah (LDL) dan lipoprotein densitas tinggi (HDL) disintesa dalam hati dan mukosa usus, dan konsentrasi plasma normalnya adalah bervariasi (0,5g/dL). Biasanya obat dasar dan netral dengan lipofilisitas yang tinggi diikat pada lipoprotein. Konsentrasi lipoprotein berubah dalam berbagai jenis penyakit seperti gagal ginjal, diabetes melitus, hiperlipoproteinemia, dan alkoholisme. Contoh obat-obat yang secara signifikan berikatan dengan lipoprotein adalah siklosporin, takrolimus dan propofol.

Tabel 1 Kondisi Fisiologi dan Patologi yang Mengubah Konsentrasi Protein di Dalam Plasma

	ALBUMIN	α_2 - GLYCOPROTEIN	LIPOPROTEIN
<i>Decreasing</i>	<i>Age (geriatric, neonate)</i>	<i>Fetal concentration</i>	<i>Hyperthyroidism</i>
	<i>Bacterial pneumonia</i>	<i>Nephrotic syndrome</i>	<i>Injury</i>
	<i>Burns</i>	<i>Oral contraceptives</i>	<i>Liver disease?</i>
	<i>Cirrhosis of liver</i>		<i>Trauma</i>
	<i>Cystic fibrosis</i>		
	<i>GI disease</i>		
	<i>Histoplasmosis</i>		
	<i>Leprosy</i>		
	<i>Liver abscess</i>		
	<i>Malignant neoplasms</i>		
	<i>Malnutrition (severe)</i>		
	<i>Multiple myeloma</i>		
	<i>Nephrotic syndrome</i>		
	<i>Pancreatitis (acute)</i>		
	<i>Pregnancy</i>		
	<i>Renal failure</i>		
	<i>Surgery</i>		
<i>Trauma</i>			
<i>Increasing</i>	<i>Benign tumor</i>	<i>Age (geriatric)</i>	<i>Diabetes</i>
	<i>Exercise</i>	<i>Celiac disease</i>	<i>Hypothyroidism</i>
	<i>Hypothyroidism</i>	<i>Chron's disease</i>	<i>Liver disease?</i>
	<i>Neurological disease?</i>	<i>Injury</i>	<i>Nephrotic syndrome</i>
	<i>Neurosis</i>	<i>Myocardial infarction</i>	
	<i>Paranoia</i>	<i>Renal failure</i>	
	<i>Phychosis</i>	<i>Rheumatoid arthritis</i>	
	<i>Schizophrenia</i>	<i>Stress</i>	
		<i>Surgery</i>	
		<i>Trauma</i>	

Tabel 2. Daftar Konsentrasi Obat-obat yang Dalam Keadaan Bebas

Nama Obat	Jumlah Obat Bebas (%)	Nama Obat	Jumlah Obat Bebas (%)
Warfarin	3	Amitriptilin	4
Dicloxacillin	2	Imipramin	4
Cloxacillin	5	Chlorpromazin	4
Doxycyclin	7	Chlordizopoxcid	5
Nafcillin	10	Nortriptilin	6
Phenopropfen	1	Phenitoin	9
Phenylbutazon	1	Methadon	13
Indomethacin	3	Thiopental	13
Salicylate	16	Tolbutamid	1
Propranolol	6	Chlorpropamid	4
Diazoxid	9	Tolazamid	6
Digitoxin	10	Probenecid	1
Chinidin	11	Furosemid	3
Diazepam	1	Chlorothiazid	5

Oleh karena jumlah protein plasma terbatas, maka terjadi kompetisi antara obat bersifat asam maupun antara obat yang bersifat basa untuk berikatan dengan protein yang sama. Berdasarkan afinitas obat yang tinggi terhadap albumin maka obat-obatan dibagi dua kelas tergantung pada dosisnya apakah lebih besar atau lebih kecil dari pada kapasitas pengikatan albumin.

1. Obat-obat kelas I: Jika dosis obat lebih kecil daripada kapasitas pengikatan albumin, maka rasio dosis/kapasitas adalah rendah. Terdapat tempat pengikatan yang berlebihan dan fraksi obat yang terikat tinggi. Obat-obat kelas I ini adalah mayoritas dalam klinis.
2. Obat-obat kelas II: Obat-obat ini diberikan dalam dosis yang jauh melebihi jumlah tempat pengikatan albumin. Rasio dosis/kapasitas adalah tinggi dan terdapat proporsi obat yang relatif tinggi yang berada dalam bentuk bebas tidak terikat pada albumin.

Tergantung dari kadar obat dan afinitasnya terhadap protein, maka suatu obat dapat digeser dari ikatannya dengan protein oleh obat lain sehingga terjadi mempengaruhi farmakokinetika obat seperti :

1. Secara langsung meningkatkan konsentrasi obat bebas sebagai hasil pengurangan pengikatan dalam darah.
2. Meningkatkan konsentrasi obat bebas yang mencapai tempat reseptor yang menyebabkan respon farmakodinamik (atau toksis) akan lebih kuat.
3. Peningkatan konsentrasi obat bebas menyebabkan peningkatan sementara volume distribusi dan penurunan sebagian dari peningkatan konsentrasi obat bebas dalam plasma.
4. Peningkatan konsentrasi obat bebas menghasilkan lebih banyak obat terdifusi ke dalam jaringan dari eliminasi organ, terutama hati dan

ginjal, yang menghasilkan peningkatan sementara dari eliminasi obat. Konsentrasi obat terakhir yang mencapai target (sasaran) tergantung pada satu atau lebih dari keempat faktor yang berperan pada keadaan klinis. Sebelum perubahan dosis dilakukan maka efek dari pengikatan protein harus dievaluasi secara hati-hati.

Contoh pemberian obat kelas I seperti tolbutamid diberikan pula suatu obat kelas II seperti suatu antibiotika sulfonamid. Tolbutamid biasanya berikatan dengan protein plasma 95% dan hanya 5% dalam bentuk bebas. Ini berarti bahwa sebagian besar obat terikat pada albumin dan tidak aktif secara farmakologi. Jika suatu sulfonamida diberikan, sulfonamida akan menggantikan tolbutamid dari albumin, yang menyebabkan suatu peningkatan konsentrasi cepat tolbutamid bebas dalam plasma karena hampir 100% berubah menjadi bentuk bebas.

Interaksi dalam ikatan protein meskipun banyak terjadi tetapi yang menimbulkan masalah dalam klinik antara lain yang menyangkut obat-obat dengan sifat-sifat berikut:

- a) Mempunyai ikatan yang kuat dengan protein plasma (minimal 85%) dan volume distribusinya yang kecil sehingga sedikit saja obat yang dibebaskan akan meningkatkan kadarnya 2-3 kali lipat dan bila indeks terapeutik kecil, peningkatan konsentrasi obat bebas ini bisa mempunyai konsekuensi klinis yang berarti. Ini berlaku terutama untuk obat bersifat asam, karena kebanyakan obat yang bersifat basa volume distribusinya sangat luas.
- b) Mempunyai batas keamanan yang sempit, sehingga peningkatan kadar obat bebas tersebut dapat mencapai kadar toksis.
- c) Efek toksis yang serius telah terjadi sebelum kompensasi tersebut di atas

terjadi misalnya terjadinya pendarahan pada antikoagulan oral, hipoglikemia pada antidiabetik oral.

- d) Eliminasi mengalami kejenuhan, misalnya fenitoin, salisilat dan dikumarol sehingga peningkatan kadar obat bebas tidak disertai dengan peningkatan kecepatan eliminasinya.
- e) Obat-obatan yang mempunyai *onset of action* yang cepat.
- f) Obat-obat yang diberikan melalui intra vena. Injeksi intra vena yang cepat dapat mempertinggi konsentrasi obat bebas dari beberapa pengikatan obat-protein yang tinggi dan tentunya mempertinggi intensitas kerjanya. Sellers dan Koch-Weser (1973) melaporkan adanya *peningkatan yang dramatis pada efek hypotensive* bila *diazoxide* diinjeksikan *cepat IV* dalam 10 detik versus diinjeksikan lambat dalam 100 detik. *Diazoxide* berada dalam *bentuk bebas* sebesar 9,1 % dan 20,6 % bila level serum secara berturut turut adalah 20 dan 100 $\mu\text{g/ml}$.

Interaksi dalam ikatan protein plasma lebih nyata pada penderita hipalbuminemia, gagal ginjal atau penyakit hati yang berat akibat berkurangnya jumlah albumin plasma, ikatan obat bersifat asam dengan albumin serta turunnya eliminasi obat.

Berikut ini contoh-contoh obat yang berinteraksi sehingga mempengaruhi efek farmakologis.

1. Warfarin,

Warfarin merupakan antikoagulan oral merupakan antagonis vitamin K. Vitamin K adalah kofaktor yang berperan dalam aktivasi faktor pembekuan darah II,VII,IX,X yaitu dalam mengubah residu asam glutamat menjadi residu asam gamma-karboksiglutamat. Untuk berfungsi vitamin K mengalami siklus oksidasi

dan reduksi di hati. Warfarin mencegah reduksi vitamin K teroksidasi sehingga aktivasi faktor-faktor pembekuan darah terganggu/tidak terjadi.

Pemberian warfarin secara oral akan diabsorpsi hampir sempurna. Di dalam darah warfarin hampir seluruhnya terikat pada albumin plasma. Jadi hanya sebagian kecil warfarin yang terdapat bentuk bebas dalam darah, sehingga degradasi dan ekskresinya menjadi lambat. Waktu paruh warfarin 48 jam.

Ikatan warfarin dengan albumin plasma adalah tidak kuat dan mudah digeser oleh obat-obat tertentu. Beberapa jenis antiinflamasi antara lain fenilbutazon, sulfipirazon, oksifenbutazon dan asam mefenamat dapat menggeser warfarin dari ikatannya dengan albumin plasma. Pergeseran ini menyebabkan peningkatan sementara kadar warfarin bebas dalam darah, biotransformasi dan ekskresi juga meningkat sehingga waktu paruh diperpendek. Selanjutnya akan tercapai kembali taraf mantap-baru dengan nilai kadar warfarin bebas dalam darah dan masa protrombin seperti sebelum terjadi interaksi obat. Meskipun hanya bersifat sementara peningkatan kadar warfarin bebas dalam darah dapat menyebabkan pendarahan berat. Karena itu diperlukan pemeriksaan waktu protrombin secara berkala selama pengobatan. Obat-obat lain yang dapat menggeser warfarin dari tempat pengikatannya dengan albumin plasma adalah klofibrat, etakrinat, naldiksat, statin (juga dapat menggeser acenocoumarol

and fluindione dari tempat pengikatannya).

2. Fenitoin.

Fenitoin merupakan obat antiepilepsi golongan hidantoin. Fenitoin adalah golongan utama untuk hampir semua jenis epilepsi. Fenitoin berefek antikonvulsi tanpa menyebabkan depresi umum susunan saraf pusat. Dosis toksis menyebabkan eksitasi dan dosis letal menyebabkan rigiditas deserebrasi. Sifat antikonvulsi fenitoin didasarkan pada penghambatan penjalaran rangsang dari fokus bagian lain di otak.

Absorpsi fenitoin yang diberikan peroral berlangsung lambat; 10% dari dosis oral diekskresi bersama tinja dalam bentuk utuh. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam 3-12 jam. Pengikatan fenitoin oleh protein terutama oleh albumin plasma kira-kira 90%, dengan demikian pelepasan 10% obat bebas dari ikatannya dengan protein akan menyebabkan konsentrasi obat bebas naik 100%. Pada orang sehat termasuk wanita hamil dan wanita pemakai kontrasepsi oral, fraksi bebas kira-kira 10%; sedangkan pada pasien dengan penyakit ginjal, penyakit hati atau penyakit hepatorenal dan neonatus fraksi bebas rata-rata di atas 15%. Pada pasien epilepsi fraksi bebas berkisar antara 5,8-12,6%.

Kadar fenitoin dalam darah akan meningkat akibat interaksinya dengan obat-obatan yang mempengaruhi ikatan protein plasma fenitoin. Obat-obatan yang dapat menggeser ikatan fenitoin dari protein plasma adalah sulfisoksazol, fenilbutazon, salisilat dan asam

valproat. Kadar fenitoin yang meningkat sampai dapat mengakibatkan dosis toksis sampai dosis letal. Ciri-ciri toksisitas antara lain ataxia, nystagmus, peningkatan aktifitas serangan dan jika cukup tinggi terjadi koma.

3. **Tolbutamid.**

Tolbutamid merupakan obat anti diabetik oral. Tolbutamid biasanya berikatan dengan protein plasma 95% dan hanya 5% dalam bentuk bebas. Ini berarti bahwa sebagian besar obat terikat pada albumin dan tidak aktif secara farmakologi. Jika suatu sulfonamida diberikan, sulfonamida akan menggantikan tolbutamid dari albumin, yang menyebabkan suatu peningkatan konsentrasi cepat tolbutamid bebas dalam plasma karena hampir 100% berubah menjadi bentuk bebas. Peningkatan konsentrasi obat bebas ini akan dapat mengakibatkan terjadinya hipoglikemia.

4. **Fenilbutazon.**

Fenilbutazon diabsorpsi dengan cepat dan sempurna pada pemberian oral. Kadar tertinggi dicapai dalam waktu dua jam. Dalam dosis terapi, kira-kira 98 % fenilbutazon terikat pada protein plasma. Karena afinitasnya terhadap protein plasma lebih kuat dari pada obat lain, maka fenilbutazon dan oksifenbutazon dapat menggeser obat lain dari ikatannya dengan protein. Obat-obat yang dapat mengalami pergeseran ikatan protein ini antara lain antikoagulan oral, hipoglikemik oral, sulfonamida dan beberapa obat anti inflamasi lainnya.

5. **Lidokain.**

Kadarnya meningkat dalam darah oleh pengaruh obat-obat yang

bersifat basa dengan menggeser ikatannya pada α_1 -asam glikoprotein.

6. **Interaksi Buvicaine dan diazepam**

Buvicaine dan diazepam berikatan dengan protein sangat besar. Dan uji secara invitro menunjukkan bahwa diazepam akan meningkatkan konsentrasi buvicaine bebas sehingga dapat meningkatkan efek toksisitas buvicaine.

7. **Interaksi antara bufalin dan digoksin**

Chan Su dan Lu-shen-Wan adalah obat-obatan tradisional china yang mengandung bufalin suatu senyawa yang bersifat kardioaktif. Ditinjau dari struktur bufalin mirip digoksin dan juga kekuatan ikatannya dengan serum albumin. Penelitian yang dilakukan secara invitro menunjukkan terjadi interaksi antara bufalin dan digoksin yang ditandai dengan kenaikan konsentrasi digoksin bebas dalam serum.

8. **Interaksi antara probenesid dan methotrexate.**

Kedua obat berikatan dengan protein dan terjadi interaksi bila diberi bersamaan ditandai dengan kenaikan kadar methotrexate dalam bentuk bebas.

Interaksi dalam ikatan jaringan.

Untuk obat-obat tertentu terjadi kompetisi untuk berikatan dalam jaringan misalnya antara digoksin dan kuinidin yang mengakibatkan peningkatan kadar plasma digoksin. Digoksin tersebar ke hampir seluruh jaringan termasuk eritrosit, otot skelet dan jantung. Pada keadaan setimbang, kadar dalam jaringan jantung 15-30 kali lebih tinggi dari pada kadar dalam plasma, sementara kadar dalam otot skelet setengah kadar dalam jantung. Quinidin dapat meningkatkan kadar digoksin karena obat ini akan menggeser digoksin dari ikatannya di jaringan. Pada

umumnya kadar digoksin naik dua kali tetapi kisarannya dapat mencapai empat kali. Kadar digoksin dalam plasma mulai meningkat dalam waktu 24 jam setelah kuindin diberikan dan mantap setelah 4 hari, setelah itu tetap tinggi kecuali bila dosis digoksin dikurangi. Dila digokdin dan kuinidin diberikan secara bersamaan, efek digoksin terhadap jantung dan susunan saraf pusat meningkat dan akhirnya dapat terjadi gejala-gejala keracunan. Oleh karena itu penderita yang diobati dengan sekaligus dengan digoksin dan kuinidin harus diamati dengan cermat terutama gambaran EKG-nya dan kadar plasma digoksin plasma dimonitor hingga tercapai kadar mantap yang baru. Obat lain yang dapat menimbulkan interaksi yang mirip dengan kuinidin adalah kuinin, verapamil, diltiazepam, dan amiodaron.

Kesimpulan

Salah satu jenis interaksi farmakokinetika adalah interaksi yang mempengaruhi distribusi obat sehingga dapat mempengaruhi efek farmakologi obat. Obat-obat dapat saling berinteraksi pada saat distribusi meliputi interaksi ikatan obat pada protein plasma dan interaksi dalam ikatan pada jaringan. Interaksi ini menjadi masalah dalam klinik untuk obat-obat yang mempunyai sifat-sifat : mempunyai ikatan yang kuat dengan protein plasma (minimal 85%) dan volume distribusinya yang kecil, indeks terapeutik kecil, mempunyai batas keamanan yang sempit, efek toksik yang serius telah terjadi sebelum kompensasi tersebut di atas terjadi, eliminasinya mengalami kejenuhan, obat-obatan yang mempunyai *onset of action* yang cepat, obat-obat yang diberikan melalui *intra vena*. Interaksi ini semakin besar masalahnya dalam keadaan hipoglikemia yang dapat disebabkan oleh berbagai macam penyakit. Untuk obat-obatan yang bisa berinteraksi perlu mendapat perhatian serius

sehingga dapat dicegah efek yang tidak diharapkan.

Daftar Pustaka.

- Adrian M. B.(1999). *Drug Interactions that Matter*.Antikonvulsan. The Pharmaceutical Journal.Vol 262 No 7035 p 325-327
- Andrus,M.R.(2004). *Oral Anticoagulant Drug Interactions With Statin:Case Report of Flufastatin and Review of the Literature*.Pharmacotherapy 24(2):285-290, 2004. © 2004 Pharmacotherapy Publications.<http://www.medscape.com/viewarticle/468812>
- Aslam,M.,Chik Kaw Tan., Prayitno,A.(2003).*Farmasi Klinis*; PT Alex Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.Hal 119-131
- Brown,C.H.M.S. *Overview of Drug Interactions*.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd>
- Denson,D.D., Myers,J.A.,Thompson,G.A.,Coyle,D.E . *The influence of diazepam on the serum protein binding of bupivacaine at normal and acidic pH*.General Article.
- Distribution. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy.Section 22.Clinical Pharmacology.Chapter 298.Drug Input and Disposition
- Drug Interactions. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy.Section 22.Clinical Pharmacology.Chapter 301. Factors Affecting Drug Response.
- Ganiswara,G.S. *Farmakologi dan Terapi*,edisi 4, Bagian Farmakologi Universitas Indonesia Jakarta,1995
- Katzung,B.G.(2001).*Farmakologi Dasar dan Klinik*.Edisi 8. Salemba Medika
- Leon Shargel, Andrew Yu ; *Applied & Biopharmaceutics*

Pharmacokinetics, fourth edition, halaman 281–321, 1999, USA.

Mehvar, R., *TEACHERS' TOPICS Role of Protein Binding in Pharmacokinetics*, School of Pharmacy, Texas Tech University Health Sciences Center Submitted January 3, 2005; accepted February 13, 2005; published December 9, 2005. *American Journal of Pharmaceutical Education* 2005;69(5)Article103.<http://www.ajpe.org/aj6905/aj6905103/aj6905103.pdf>

Paxton, J.W. (1984). *Interaction of Probenesid with the Protein Binding of Methotrexate*

Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. (2001). *Farmakologi Ulasan Bergambar*, edisi 2. hal 8-13.

Wala, E.P., Sloan, J.W. *Flumazenil, diazepam, nordiazepam and oxazepam interactions on plasma protein binding.*