

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Interaksi obat

a. Definisi interaksi obat

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan; atau apabila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifannya atau toksisitas satu obat atau lebih berubah (Aslam dkk, 2003).

Interaksi obat dapat menghasilkan efek yang memang dikehendaki (*Desirable Drug Interaction*), atau efek yang tidak dikehendaki (*Undesirable/Adverse Drug Interactions ADIs*) yang lazimnya menyebabkan efek samping obat dan/atau toksisitas karena meningkatnya kadar obat di dalam plasma, atau sebaliknya menurunnya kadar obat dalam plasma yang menyebabkan hasil terapi menjadi tidak optimal. Sejumlah besar obat baru yang dilepas di pasaran setiap tahunnya menyebabkan munculnya interaksi baru antar obat akan semakin sering terjadi (Ament dkk, 2000).

b. Mekanisme interaksi obat

Mekanisme interaksi obat dapat melalui beberapa cara, yakni 1) interaksi secara farmasetik (inkompatibilitas); 2) interaksi secara farmakokinetik dan 3) interaksi secara farmakodinamik.

1) Interaksi farmasetik

Interaksi farmasetik atau disebut juga inkompatibilitas farmasetik bersifat langsung dan dapat secara fisik atau kimiawi, misalnya terjadinya presipitasi, perubahan warna, tidak terdeteksi (invisible), yang selanjutnya menyebabkan obat menjadi tidak aktif. Contoh: interaksi karbenisilin dengan gentamisin terjadi inaktivasi; fenitoin dengan larutan dextrosa 5% terjadi presipitasi; amfoterisin B dengan larutan NaCl fisiologik, terjadi presipitasi (Gitawati, 2008).

2) Interaksi farmakokinetik

Interaksi dalam proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat (May RJ, 1997). Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasikan (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas terapi, disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia, yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda. Contohnya, interaksi farmakokinetik oleh simetidin tidak dimiliki oleh H₂-bloker lainnya; interaksi oleh terfenadin, aztemizole tidak dimiliki oleh antihistamin non-sedatif lainnya (Gitawati, 2008). Interaksi farmakokinetik meliputi:

- a. Interaksi yang terjadi pada proses absorpsigastrointestinal
- b. Interaksi yang terjadi pada proses distribusi.

- c. Interaksi yang terjadi pada proses metabolisme obat.
- d. Interaksinyang terjadi pada proses ekskresi obat

3) Interaksi farmakodinamik

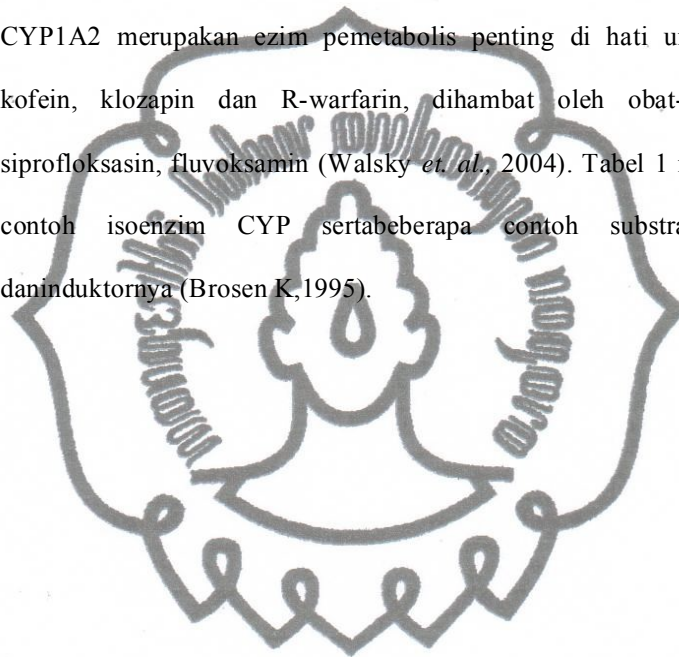
Interaksi farmakodinamik, obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasi ke obat lain yang segolongan dengan obat berinteraksi, karena klasifikasi obat adalah berdasarkan efek farmakodinamiknya. Selain itu, umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat (Ito *Ket. al.*, 1998).

c. Interaksi yang terjadi pada proses metabolisme obat.

Mekanisme interaksi dapat berupa (1) penghambatan (inhibisi) metabolisme, (2) induksi metabolisme, dan (3) perubahan aliran darah hepatic (Ito *Ket. al.*, 1998).

Hambatan ataupun induksi enzim pada proses metabolisme obat berlaku terhadap obat-obat atau zat-zat yang merupakan substrat enzim mikrosom hati sitokrom P450 (CYP) (Pelkonen *et. al.*, 1998). 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 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, nefazodon; CYP1A2 merupakan enzim pemetabolis penting di hati untuk teofilin, kofein, klozapin dan R-warfarin, dihambat oleh obat-obat seperti siprofloksasin, fluvoksamin (Walsky *et. al.*, 2004). Tabel 1 menunjukkan contoh isoenzim CYP sertabeberapa contoh substrat, inhibitor daninduktornya (Brosen K,1995).



Tabel 1. Daftar Isozim CYP, substrat, inhibitor dan induktor CYP

Isoenzim CYP	SUBSTRAT	INHIBITOR	INDUKTOR
CYP2D6	Amitriptilin	aminodarone	Rifampisin
	Betabloker	Celecoxib	
	Debrisokuin	Difenhidramin	
	Fenaserin	Flufenazin	
	Haloperidol	Halofantrin	
	Kodein	Klorpromazin	
	Metoprolol	Kuinidin	
	Metoklopramid	Metadon	
	Prokainamid	Ranitidine	
	Propanolol	Ritonavir	
	tramadol	Simetidin	
	diazepam	Fluoksetin	Karbamazepin
	flunitrazepam	Indometazin	Fenobarbital
	heksobarbital	Ketokonazol	Prednisone
CYP2C19	imipramin	Omeprazol	Rifampisin
	klomipramin	Probenesid	
	lansoprazol	Ritonavir	
	kontraseptik oral	Simetidin	
CYP3A4/5	astemizol	Ketokonazol	Dexametazon
	asetaminofen	Itrakonazol	Etanol
	cisapride	Eritromisin	Rifampisin
	terfenadin	Klaritromisin	INH
	triazolam	grapefruit juice	
	midazolam	Ritonavir	
	felodipin		
	karbamazepin		
	simva-/lovastatin		
	CYP 1A2	teofilin	Siprofloksasin
kodein		Flavoksamin	Karbamazepin
klozapin			Barbiturate
warfarin			asap rokok charcoal grill-meal

Sumber: Brosen K, 1995

Interaksi inhibitor CYP dengansubstratnya akan menyebabkan peningkatan kadarplasma atau peningkatan bioavailabilitas sehingga memungkinkan aktivitas substrat meningkat sampai terjadinya efek samping yang tidakdikehendaki. Berikut ini adalah contoh-

contohinteraksi yangyang melibatkan inhibitor CYP dengan substratnya (Bauman JL, 2001):

- a) 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*).
- b) Interaksi triazolam, midazolam (substrat) dengan ketokonazol, eritromisin (inhibitor) akan meningkatkan kadar substrat, meningkatkan bioavailabilitas (AUC) sebesar 12 kali, yang berakibat efek sedasi obat-obat sedative di atas meningkat dengan jelas,

2. Antihipertensi

Obat-obat antihipertensi yang biasa digunakan dapat diklasifikasikan dalam beberapa golongan, antara lain:

a. *Calcium Channel Blockers* (CCB)

Calcium Channel Blockers (CCB) bekerja dengan cara menghambat masuknya kalsium ke dalam sel melalui *channel-L*. CCB dibagi 2 golongan besar, yaitu CCB non-dihidropiridin (kelas fenilalkilamin dan benzotiazepin) dan CCB dihidropiridin (1,4-dihidropiridin). Golongan dihidropiridin terutama bekerja pada arteri sehingga dapat berfungsi sebagai OAH, sedangkan golongan non-dihidropiridin mempengaruhi sistem konduksi jantung dan cenderung

melambatkan denyut jantung, efek hipertensinya melalui vasodilatasi perifer dan penurunan resistensi perifer (Aziza, 2007).

1) Dihidropiridin

Nifedipine, nikardipin, isradipine, felodipine dan amlodipine termasuk dalam golongan ini. Bekerja dengan cara menurunkan resistensi perifer tanpa penurunan fungsi jantung yang berarti dan relatif aman dalam kombinasi dengan β -blocker (Gunawan, 2007).

2) Non-Dihidropiridin

Verapamil dan diltiazem termasuk dalam golongan ini (Spencer, 1999).

Efek samping akibat penggunaan obat golongan antagonis kalsium adalah hipotensi, iskemia miokard, sakit kepala, muka merah yang terjadi karena vasodilatasi arteri meningeal, edema perifer dan gagal ginjal kongestif (Gunawan, 2007). Sementara efek sampingnya pada rongga mulut yaitu terjadinya pembesaran gingiva (gingival enlargement), xerostomia, dysgeusia, ulser, angioedema, dan reaksi likenoid (Torpet, 2004).

Penelitian yang membandingkan efek antihipertensi CCB dengan obat lain menunjukkan efek antihipertensi yang samabaiknya pada pasien dengan hipertensi ringan dan moderat. Efek antihipertensi CCB berhubungan dengan dosis, biladosis ditambah maka efek antihipertensi semakin besar dan tidak menimbulkan efek toleransi. CCB tidak

dipengaruhiasupan garam sehingga berguna bagi orang yang tidak mematuhi diet garam (Trisnohadi, 2004).

b. Diuretik

Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Selain mekanisme tersebut, beberapa diuretik juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya. Efek ini diduga akibat penurunan natrium di ruang interstisial dan didalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat influks kalsium (Gunawan, 2007).

1) Golongan Tiazid

Terdapat beberapa obat yang termasuk golongan tiazid antara lain hidroklorotiazid, bendroflumetiazid, klorotiazid dan diuretik lain yang memiliki gugus aryl-sulfonamida (indapamid dan klortalidon). Obat golongan ini bekerja dengan menghambat transport bersama Na-Cl di tubulus distal ginjal, sehingga ekskresi Na^+ dan Cl^- meningkat (Gunawan, 2007).

2) Golongan Diuretik kuat (*Loop Diuretics, Ceiling Diuretics*)

Diuretik kuat bekerja dengan cara menghambat kotransport Na^+ , K^+ , Cl^- dan menghambat resorpsi air dan elektrolit. Termasuk dalam golongan diuretik kuat antara lain furosemid, bumetanid, dan asam etakrinat (Gunawan, 2007).

3) Diuretik hemat kalium

Amilorid, triamteren, dan spironolakton merupakan diuretik lemah. Penggunaannya terutama dalam kombinasi dengan diuretik lain untuk mencegah hipokalemia (Gunawan, 2007).

c. Penghambat Adrenoreseptor Beta (β -blocker)

β -blocker digunakan sebagai obat tahap pertama pada hipertensi ringan sampai sedang terutama pada pasien dengan penyakit jantung koroner (khususnya sesudah infark miokard akut) (Spencer, 1999).

Obat golongan β -blocker dapat menyebabkan efek samping berupa hipotensi ortostatik, retensi cairan pada tubuh, bradikardia, blokade AV, hambatan nodus SA dan menurunkan kekuatan kontraksi miokard. Oleh karena itu obat golongan ini dikontraindikasikan pada keadaan bradikardia. Efek sentral berupa depresi dan halusinasi dapat terjadi pada pemakaian obat jenis labetalol dan karvedilol (Gunawan, 2007).

d. Penghambat Angiotensin-Converting Enzyme (ACE- Inhibitor)

ACE-inhibitor efektif untuk hipertensi ringan, sedang, maupun berat. Bahkan beberapa diantaranya dapat digunakan pada krisis hipertensi seperti kaptopril dan enalaprilat. Obat ini efektif pada sekitar 70% pasien. Kombinasi dengan diuretik memberikan efek sinergistik (sekitar 85% pasien tekanan darahnya terkendali dengan kombinasi ini), sedangkan efek hipokalemia dapat dicegah (Gunawan, 2007).

e. **Antagonis Reseptor Angiotensin II (*Angiotensin receptor blocker, ARBs*)**

Golongan ini merupakan alternatif bagi pasien yang tidak toleran terhadap ACE-inhibitor. Walaupun ARBs menimbulkan efek yang mirip dengan pemberian ACE-inhibitor, tetapi karena tidak mempengaruhi metabolisme bradikinin, maka obat ini dilaporkan tidak memiliki efek samping batuk kering dan angioedema seperti yang sering terjadi dengan ACE-inhibitor (Gunawan, 2007).

Hipotensi dan hiperkalemia ada dilaporkan sebagai efek samping akibat pemakaian obat golongan ini. Sementara itu, manifestasinya di rongga mulut berupa xerostomia dan angioedema (Gunawan, 2007).

3. Antibiotik Makrolida

Antibiotika adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman. Peresepan antibiotika untuk pasien yang tidak membutuhkan dapat mengakibatkan resistensi (Setiabudy, 2007).

Kelompok antibiotika ini terdiri dari eritromisin dengan derivatnya klaritromisin, roksitromisin, azitromisin, dan diritromisin. Semua makrolida diuraikan dalam hati, sebagian oleh sistem enzim oksidatif sitokrom-P450 menjadi metabolit inaktif. Eksresinya berlangsung melalui empedu, tinja serta kemih, terutama dalam bentuk inaktif (Sukandar, 2008).

Efek samping yang terpenting adalah pengaruhnya bagi lambung-usus berupa diare, nyeri perut, mual, dan kadang-kadang muntah, yang terutama terlihat pada eritromisin akibat penguraiannya oleh asam lambung. Eritromisin

pada dosis tinggi dapat menimbulkan ketulian yang reversibel. Semua makrolida dapat mengganggu fungsi hati, yang tampak sebagai peningkatan nilai-nilai enzim tertentu dalam serum (Sukandar, 2008).

Eritromisin memiliki spektrum antibakteri yang hampir digunakan sama dengan penisilin, sehingga obat ini digunakan sebagai alternatif pengganti penisilin (Sukandar, 2008). Eritromisin bersifat bakteriostatik terhadap bakteri gram-positif. Mekanisme kerjanya melalui pengikatan reversibel pada ribosom kuman, sehingga sintesis proteinnya dirintangi. Absorpsinya tidak teratur, agak sering menimbulkan efek samping saluran cerna, sedangkan masa paruhnya singkat, maka perlu ditakar sampai 4 x sehari. Eritromisin merupakan pilihan pertama khususnya pada infeksi paru-paru dengan *Legionella pneumophila* dan *Mycoplasma pneumonia* (Kee, Joyce L. 1996).

Organisme-organisme lain yang rentan terhadap eritromisin meliputi *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium aphtheriae*, *Actinomyces* dan *Clostridium perfringens*. Bakteri gram negatif yang rentan terhadap eritromisin meliputi *Neisseria meningitidis*, *Morganella morganii*, *Bacterioides pertussis*, *Hemophilus influenzae*. Kerentanan *B. Fragilis* berubah-ubah. Mikroba-mikroba rewel yang rentan terhadap eritromisin meliputi : *legionella*, *pneumophilla*, *t. pallidum*, *mycoplasma pneumonia* dan *rickettsia* (Katzung, 1989).

Eritromisin menyebabkan mual, muntah, dan diare. Dosis: oral 2-4 dd 250-500 mg pada saat perut kosong selama maksimal 7 hari (Tjay, 2007; Sukandar, 2008).

Azitromosin dan klaritromisin merupakan derivat dari eritromisin. Memiliki sifat farmakokinetik yang jauh lebih baik dibandingkan eritromisin, antara lain resorpsinya dari usus lebih tinggi karena lebih tahan asam, begitu pula daya tembus ke jaringan dan intra-seluler. Azitromisin mempunyai $t_{1/2}$ 13 jam yang memungkinkan pemberian dosis hanya 1 atau 2 kali sehari. Makanan memperburuk resorpsinya, maka sebaiknya diminum pada saat perut kosong (Tjay, 2007).

4. Interaksi CCB dengan antibiotik makrolida

Fase oksidatif dari biotransformasi obat merupakan fungsi sitokrom P-450, juga disebut *mixed-function oxidase system*. Tiga golongan sitokrom yaitu CYP1, CYP2, dan CYP3 melakukan metabolisme oksidatif obat pada manusia. Dalam golongan ini, terdapat lima isoform CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, dan CYP 3A4 dilaporkan hampir semua efek samping berhubungan dengan interaksi obat (Watkins, 1992; Slaughter *et. al.*, 1995).

Kemampuan antibiotik makrolida untuk berinteraksi secara biotransformasi dengan beberapa obat lain telah banyak dikenal, sebagian besar dengan eritromisin karena senyawa ini sudah dipasarkan puluhan tahun lalu (Westphal, 2000). Makrolida dapat menginduksi biotransformasi hati ke nitrosoalkanes. Nitrosoalkanes kemudian membentuk kompleks CYP3A4-iron-metabolite tidak aktif yang mengakibatkan penghambatan aktivitas katalitik CYP 3A4-dimediasi (Pessayre *et. al.*, 1985). Mekanisme ini menyebabkan sebagian besar interaksi obat yang diproduksi oleh makrolida (Peritiet *et. al.*, 1992).

Calcium channel blockers (CCB) secara luas digunakan untuk aktivitas vasodilatasi dalam pengobatan hipertensi dan angina. Selain itu, diltiazem dan verapamil mengerahkan efek negatif dromotropic (konduksi lambat melalui simpul atrioventrikular) yang membuat efektif untuk pengobatan aritmia supraventrikular. CCB terutama dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP3A4). Beberapa dari CCB memiliki *extensive first pass metabolism* (misalnya, nifedipin, felodipine, isradipine) yang membatasi bioavailabilitas CCB, dengan demikian kombinasi inhibitor CYP3A4 dengan CCB kemungkinan meningkatkan aktivitas farmakologis dari CCB, berpotensi mengakibatkan hipotensi. Hal ini disebabkan karena CCB menghambat pemasukan kalsium intraseluler kedalam otot jantung sehingga terjadi vasodilatasi, vasodilatasi ini menyebabkan penurunan tekanan darah. Penurunan tekanan darah yang berlebih akan menyebabkan hipotensi.

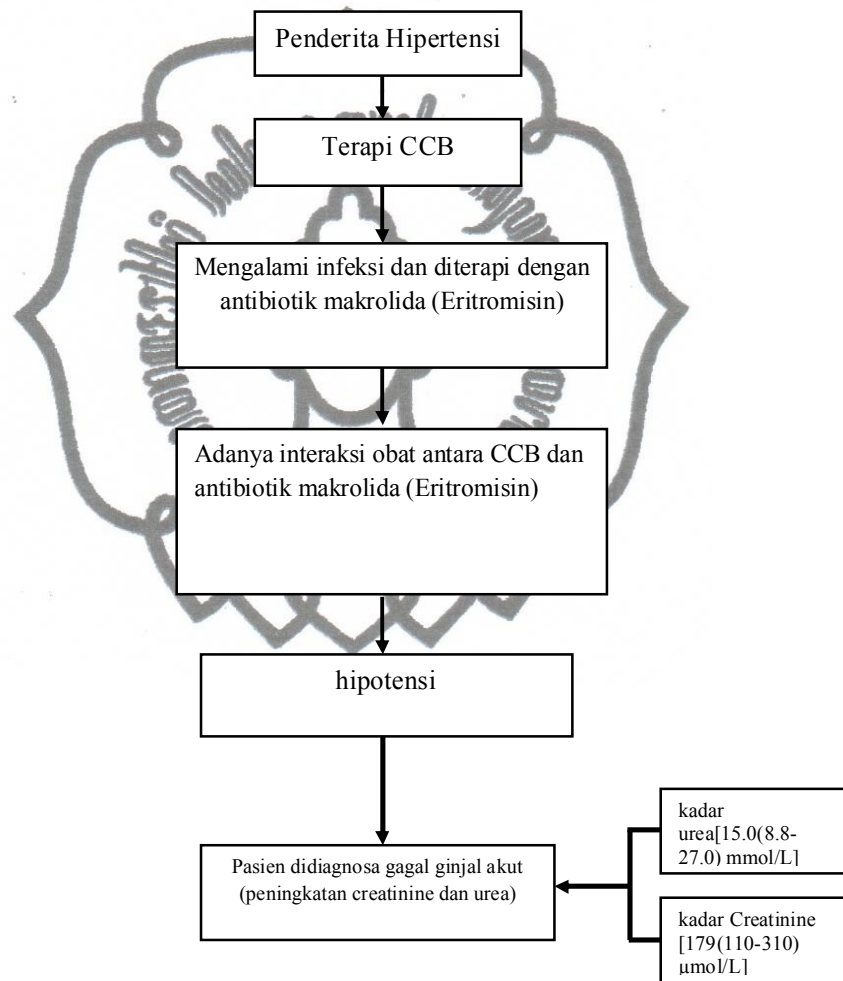
Sebuah publikasi menggambarkan sebuah studi yang melibatkan pasien setidaknya 66 tahun yang memakai CCB dan kemudian dirawat di rumah sakit dengan hipotensi atau shock (Wright, 2011). Rata-rata, pasien tersebut telah mengambil CCB selama 2 tahun sebelum episode hipotensi. Risiko hipotensi diperkirakan dengan membandingkan paparan masing-masing pasien terhadap antibiotik makrolida (azitromisin, klaritromisin, atau eritromisin). Dari populasi penelitian hampir satu juta pasien yang memakai CCB, 7100 dirawat di rumah sakit untuk hipotensi selama periode penelitian 15 tahun. Diltiazem, amlodipin, dan nifedipin

menyumbang hampir 90% dari CCB diresepkan untuk pasien (Amy *et. al.*, 2012).

Setelah mengontrol karakteristik pasien, termasuk administrasi inhibitor CYP3A4 lain, hubungan yang signifikan antara penggunaan antibiotik makrolida dan resiko hipotensi ditemukan pada penggunaan eritromisin (rasio odds 5.8) dan klaritromisin (rasio odds 3.7), tetapi tidak untuk azitromisin. Kurangnya hubungan dengan azitromisin mungkin karena kurangnya kemampuan azitromisin dalam inhibisi CYP3A4, sedangkan eritromisin dan klaritromisin telah dikenal merupakan inhibitor CYP3A4 (Wreight, 2011).

Beberapa laporan kasus yang muncul menggambarkan efek samping CCB-diinduksi selama pemberian bersamaan eritromisin, klaritromisin, dan inhibitor CYP3A4 lainnya (Liedholm *et. al.*, 1991; Kaeser *et. al.*, 1998; Reed *et. al.*, 2005; Geronimo *et. al.*, 2005). Laporan kasus biasanya pada pasien dengan hipertensi yang stabil dengan terapi CCB kronis ketika makrolida diperkenalkan. Penghambatan eritromisin dan klaritromisin akan terjadi selama beberapa hari, dan meningkat secara bertahap dalam penggunaannya dengan CCB (Amy *et. al.*, 2012).

B. Kerangka Pemikiran



C. Keterangan Empirik

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gandhi *et. al.* (2013) dinyatakan bahwa pemberian antibiotik golongan makrolida pada pasien yang sebelumnya telah menggunakan obat CCB sebagai terapi antihipertensi diasosiasikan dengan peningkatan risiko rawat inap akibat gagal ginjal akut, hipotensi dan kematian.

