

SERIAL DIKTAT ILMU FARMASI-VETERINER

- **Farmakokinetik kllinik**
- **Farmakogenetik dan Farmakogenetik klinik**
- **Bioavailabilitas**
- **Inkompatibilitas dan Interaksi**
 - **interaksi obat - obat**
 - **Interaksi obat – makanan**

Dr. Moch. Lazuardi, Drh., MSi

2005

Kata Pengantar

Puja dan puji syukur selalu kita panjatkan kepada Allah SWT yang selalu memberi iman pada penulis untuk dapat menyelesaikan penulisan diktat ini. Isi diktat ini merupakan kumpulan beberapa bahan bacaan dan terkait dengan tindakan praktis dokter hewan dilapangan. Penulis menyadari bahwa masih banyak yang harus dibenahi dalam diktat ini, oleh karena itu kritik yang membangun selalu penulis harapkan

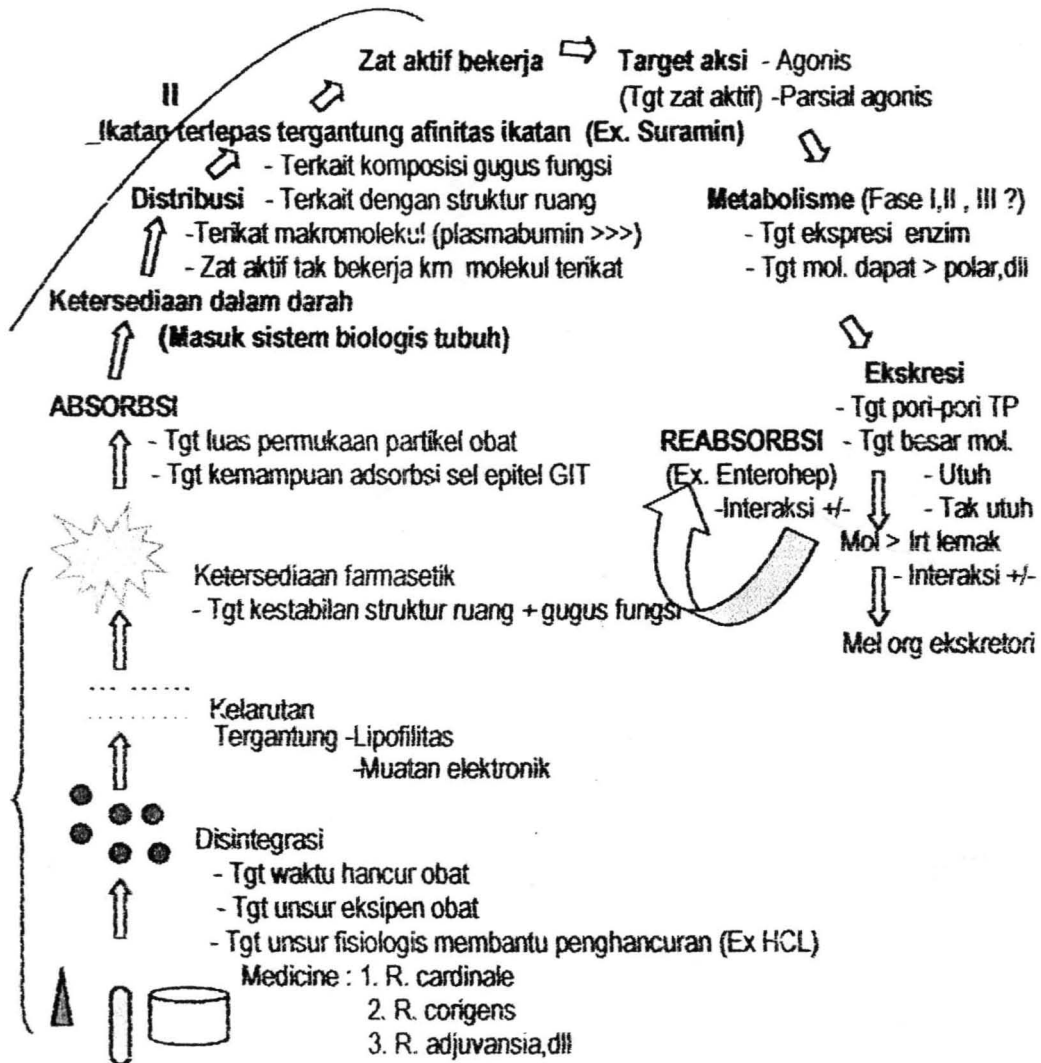
Surabaya 18 April 2005

Daftar isi

1. BAB I FARMAKOKINETIK KLINIK VETERINER TERKAIT BENTUK SEDIAAN.....	1
2. BAB II VARIABILITAS INTER DAN INTRA SPESIES.....	9
3. BAB III BIOAVAILABILITAS (BAO).....	11
4. BAB IV DRUG INCOMPATIBILITY AND DRUG INTERACTION.....	27
5. OBAT – INTERACTANT DAN KEJADIANNYA	38
6. INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN	41

BAB I FARMAKOKINETIK KLINIK VETERINER TERKAIT BENTUK SEDIAAN OBAT

I. 1 Sistem Liberasi Absorpsi Distribusi Metabolisme Ekskresi (LADME)



BENTUKSEDIAAN OBAT (Hrs mengikuti GMP - Farmakope suatu negara)

Tahapan

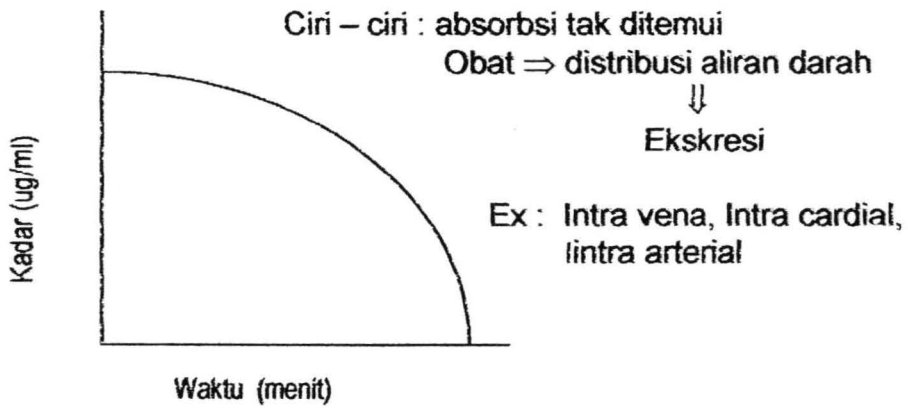
Respon farmakologi
↑

Disintegrasi ⇒ Disolusi ⇒ Absorpsi ⇒ Distribusi ⇒ Metabolisme ⇒ Ekskresi

Tahap I disebut Tahapan farmasetik dan Tahap II disebut tahapan Biofarmasetik. Tahapan I amat tergantung pada unsur fisikokimia obat, tahap II tergantung baik fisiko kimia obat maupun keadaan fisiologis penderita yang merespon obat masuk dalam tubuh.

Kinetik vs. BSO

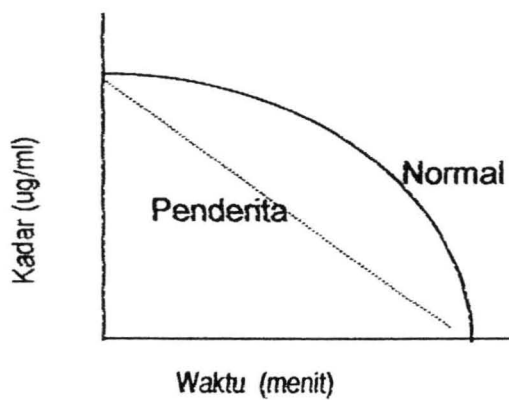
Intravaskular

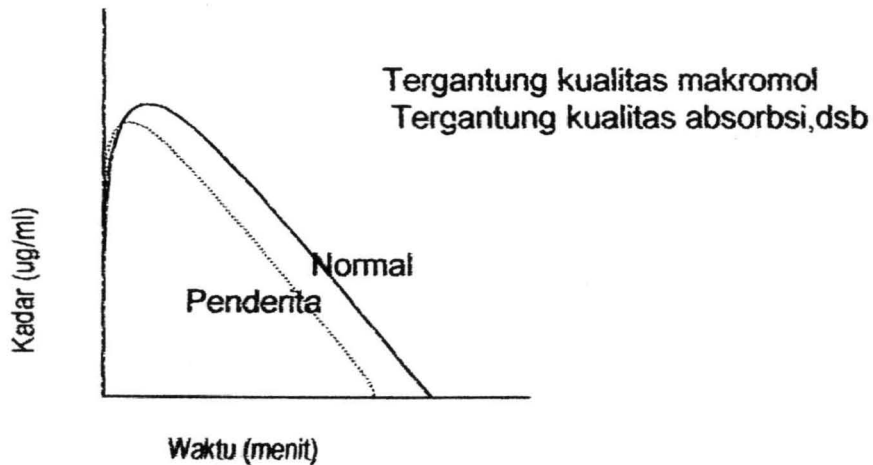


Ekstravaskular



Kinetik klinik vs BSO





Pola kinetika klinik suatu obat :

1. ADME : Terjadi pada semua obat dalam bentuk sediaan cair yang diminumkan, cair yang disuntikan, dsb
2. LADME : terjadi pada semua obat bentuk seperti tablet, kaplet dll

Unsur-unsur yang mempengaruhi perjalanan ADME

- Petunjuk GMP atau farmakope akan memberikan jaminan suatu obat bekerja dengan prinsip mximum Aslepiades : cito, tuto curare et jucunde
- Waktu hancur obat mempengaruhi pola ADME hal tersebut disebabkan terkait dengan keberadaan obat saat di GIT sehingga tak terjadi masuk tablet ke luar tablet
- Eksipien obat mempengaruhi pola ADME obat dan hal tersebut terbukti dengan diciptakannya tablet lepas lambat
- Unsur fisiologis seperti asam lambung mempengaruhi upaya penghancuran tablet seperti pada kasus gangguan produksi asam lambung

- Lipofilitas dan gugus elektronik obat mempengaruhi keberadaan obat dapat larut dalam lemak atau non-lemak
- Kestabilan molekul obat berpengaruh terhadap ADME mengingat pasca disintegrasi akan terjadi absorpsi. Bila sebagian struktur obat berubah maka sebagian lain berstruktur tak berubah. Pada keadaan demikian kadar obat terapi hanya bersifat subterapeutik akibat hanya berasal dari sebagian obat yang berstruktur tak berubah.
- Luas permukaan partikel obat mempengaruhi kemampuan obat terabsorpsi sebab luas partikel obat yang lebih sempit akan mempermudah absorpsi obat
- Kecacatan fisiologis sel permukaan usus mengakibatkan obat tak mampu diabsorpsi secara sempurna sehingga berpengaruh pada adekusi kadar
- Obat tak akan bekerja di saat masih terikat oleh makromolekul (sebagian besar adalah plasma bumin), dan akan bekerja bila telah bebas. Hal tersebut disebabkan seluruh permukaan molekul obat didukui oleh pengikatnya.
- Afinitas ikatan kuat berpengaruh pada rerata waktu keberadaan obat di dalam tubuh. Suramin adalah salahsatu contoh dimana struktur molekul obat yang mengakibatkan obat terikat kuat oleh plasmabumin. Keadaan tersebut menjadikan keberadaan suramin cukup lama di tubuh.
- Kemampuan ikatan obat dengan unsur reseptor tergantung struktur molekul obat dapat agonis, parsial agonis atau antagonis

- Supresi enzim metabolisme mempengaruhi keberadaan obat contoh sederhana adalah acid. acetylo salicylicum pada kucing yang susah dimetabolisme sehingga tubuh tak tahan terhadap obat tersebut.
- Metabilisme terdiri dari fase I (oksidasi-reduksi) dan II (konjugasi) bahkan tak menutup kemungkinan fase III (kombinasi fase I dan II).
- Kestabilan molekul obat berpengaruh terhadap daya pemecahan menjadi lebih polar (lebih larut air). Bila pada akhirnya dilakukan pemecahan dan ternyata bersifat larut dalam lemak maka dapat terjadi reabsorpsi kembali (siklus entero hepatic)
- Ukuran molekul obat hasil pemecahan mempengaruhi kecepatan pengeluaran obat dari pori-pori tubulus proximalis ginjal. Seandainya molekul yang dikeluarkan cukup besar maka akan memakan waktu cukup lama. Ekskresi dapat berubah obat berstruktur tak berubah atau berubah dan dapat berinteraksi + atau –

I. .2 Bentuk Parenteral

1. Intra vena

- Obat langsung masuk keperedaran sistemik, onset of action sangat cepat
- Obat bekerja paling efisien, bioavailabilitas 100 %
- Obat berada dalam bentuk larutan dalam air
- Dalam hal intra vena (fat emulsions) partikel minyak tidak lebih besar dari eritrosit

2. Sub kutan

- Onset of action cepat
- Obat berada dalam bentuk larutan dalam air

3. Intramuskular

- Onset dan duration of action bervariasi
- Obat bentuk larutan dalam air lebih cepat lebih cepat diserap dari pada dalam bentuk larutan dalam minyak atau bentuk suspensi.
- Penyerapan obat dalam bentuk suspensi sangat bergantung pada besar kecilnya partikel yang tersuspensi (contoh insulin)

I. 3 Bentuk oral

1. Solutio

- Obat bentuk larutan dalam air, penyerapan baik

2. Suspensio

- Kecepatan penyerapan obat bentuk suspensi kurang besar dibanding bentuk solutio
- Kecepatan penyerapan tergantung pada besar kecilnya partikel yang tersuspensi

I. 4 Setengah padat

Umumnya tidak untuk pemberian oral, tetapi untuk pemberian topikal atau berupa dentrifisium. Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui kulit disebut melalui mekanisme penetrasi

I. 5 Sediaan padat

1. Pulvis/Pulveres ; Kecepatan penyerapan obat kurang dibanding bentuk cair dan tergantung faktor-faktor :

Sifat fisiko-kimia obat, besar kecilnya partikel puyer, ada atau tidaknya bahan absorban, mudah atau tidaknya dibasahi

2. Capsulae

- Kecepatan penyerapan obat kurang dibandingkan pulvis. Kapsul hancur pada ujung kapsul selanjutnya melepaskan obat.

3. Tabulae = compresi

- Kecepatan penyerapan kurang dibandingkan pulveres

- Kecepatan penyerapan tergantung :

Faktor-faktor yang telah disebutkan bentuk pulvis, cara pembuatan tablet, kekerasan tablet, bahan tambahan yang dipakai pembuatan tablet (amylum dsb).

Kecepatan tablet melepaskan zat aktif hingga larut di usus

4. Dragee = coated tablet = tablet salut

Kecepatan penyerapan kurang dibanding bentuk tablet biasa

Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan penyerapan :

- Semua faktor yang disampaikan bentuk pulvis, tablet, bahan penyalut yang digunakan pembuatan dragee.

5. Tablet lepas lambat (sustained release tablet)

Tablet dibuat dari granula dengan perbedaan lapisan atah bahan penyalut. Tebal atau tipisnya lapisan salut mempengaruhi kecepatan disolusi, sehingga mempengaruhi penyerapan

Penyerapan tergantung pada faktor :

- Seperti yang telah diuraikan pulvis dan tablet
- Kerugian bentuk tablet sustained release yaitu remedia cardinale jamg terserap seluruhnya, penyerapan hanya 70-80%, penyerapan tergantung pH lambung dan usus. Penyerapan tergantung kecepatan obat melewati usus

6. Pilulae = Pil

Penyerapan paling kurang dibandingkan bentuk yang lain

Kecepatan pil memecah diri agar zat aktif keluar, agak berkurang bila dibandingkan dengan tablet. Bahan nabati sering digunakan bahan tambahan pada pil, sehingga beresiko tumbuhnya jamur.

BAHAN BACAAN

Ariëns EJ, 1971. Drug Design (Medicinal Chemistry : A series of monograph). . Volume I. London, New York. Academic Press.

Gibson GG, Sket PF, 1984. Introduction drug metabolism. London, New York. Chapman and Hall.

Martinez MN, 1998. Special series use of oharmacokinetics in veterinary medicine, Article IV : Clinical application of pharmacokinetics. J. Am. Vet. Med. Assoc., Nov, 213 (10): 1418-1420.

Shargel L and Yu ABC, 1999. Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4th Ed. Connecticut, USA. Appleton and Lange.

Siswandono, Soekardjo B, ^{Ede},1998. Prinsip-prinsip rancangan obat. Surabaya, Airlangga Universit Press.

BAB II VARIABILITAS INTER DAN INTRA SPESIES

II.1 Farmakogenetik :

Bidang ilmu yang mempelajari keanekaragaman pengaruh obat akibat faktor genetik. Keanekaragaman dapat terjadi pada individu dalam satu populasi yang terdistribusi kontinyu atau diskontinyu. Sedangkan pengaruh obat dapat berupa parameter farmakodinami atau farmakokinetik pada individu sehat atau sakit.

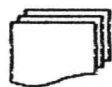
II.2 Variabilitas kinetik obat dapat disebabkan :

- Aktivitas genetik (kontrol genetik) terhadap metabolisme obat berbeda
- Fisiologi antar bangsa hewan berbeda
- Tidak adanya keseragaman enzimatis pada bangsa-bangsa hewan

Farmakogenetik klinik

- Fenomena perbedaan harga kinetik obat yang sama antara dua atau lebih sekelompok/bangsa hewan dalam keadaan sakit atau setelah kesembuhan terjadi.

Farmakogenetik klinik terkait dengan bentuk sediaan obat



Data kinetik suramin pada hewan tripanosomiasis

- Diketahui polimoda
- Diketahui dosis lazim
- N-asetiltransferasi tak memiliki



- Bila diketahui waktu paruh eliminasi kecil, dirancang sediaan lepas lambat



- Ketersediaan obat terjaga

II.3 Variabilitas kinetik vs. bentuk sediaan

1. Variabilitas pada waktu paruh eliminasi

- Akibat tak memiliki enzim metabolisme
- Plasma bumin tubuh kurang akibat traumatik
- Fungsi ginjal gagal

Dapat diberikan sediaan tablet lepas lambat.

2. Variabilitas pada kadar puncak (Cmaks)

- Plasma bumin berkurang
- Mekanisme absorpsi gagal
- Tingginya first pass effect

Dapat diberikan sediaan intravaskular (intra vena, intra cardial, intra arterial dsb) bila diberikan peroral ditakutkan akan makin menambah variabilitas.

3. Variabilitas terhadap volume distribusi

- Terjadi perubahan struktur molekul obat
- Makromolekul tubuh tak berkecukupan (malnutrisi dsb)

Dapat diberikan sediaan intravaskular (Intra vena, intra cardial, intra arterial)

BAHAN BACAAN

Gibaldi M, Prescott L, 1983. Handbook of Clinical Pharmacokinetics. New York. ADIS Health Science Press.

Merck Veterinary Manual, 2003. 9th Eds. Rahway, New Jersey, USA., Merck and Co, Inc.

Spinelli J, Enos RL, 1978. Drugs in Veterinary Practice. Saint Louis, USA. The CV Mosby Company.

BAB III BIOAVALABILITAS (BAO)

III.1 Pengertian

BAO menunjukkan suatu pengukuran laju dan jumlah obat yang aktif terapeutik hingga mencapai sirkulasi umum. Dalam arti kata lain adalah jumlah relatif (%) dari suatu obat yang diberikan masuk ke tubuh dan kecepatan obat berada dalam sirkulasi tersebut setelah pemakaiannya.

Bioekuivalensi produk obat adalah ekuivalen farmasetik atau alternatif adalah suatu sediaan yang laju dan jumlah absorpsinya tidak berbeda secara bermakna apabila dalam dosis dan kondisi percobaan yang sama. Beberapa obat yang mempunyai jumlah absorpsi sama tetapi berbeda dalam laju absorpsi dapat dianggap ekuivalen farmasetik apabila perbedaan laju absorpsi tidak menyebabkan perbedaan efek klinik yang bermakna. Sebagai contoh adalah aspirin dan asetaminofen adalah obat yang diabsorpsi dengan baik perbedaan kecil dalam laju absorpsi mempunyai akibat yang sangat kecil terhadap efek klinik.

Alternatif farmasetik adalah produk-produk obat yang mengandung bagian terapeutik sama atau prekursornya seperti garam atau ester yang sama. Produk yang dimaksudkan tidak harus dalam jumlah atau bentuk sediaan yang sama. Contoh konkret adalah tetrasiklin fosfat atau tetrasiklik HCL setara 250 mg tetrasiklin basa dan dianggap sama. Khusus mengenai eritromisin estolat dengan

eritromisin stearat tidak dianggap alternatif farmasetik, karena keduanya merupakan ester yang berbeda dari eritromisin.

Ekivalen farmasetik (ekivalen kimia) adalah produk produk obat yang mengandung jumlah sama dari bahan yang sama tetapi mengandung bahan inaktif yang berbeda. Ekivalen farmasetik diidentikan dengan kekuatan, kualitas, kemurnian, homogenitas isi, disintegrasi dan laju pelarutan.

Ekivalen terapeutik adalah produk obat yang mengandung obat aktif terapeutik sama memberi efek in vivo sama. Produk obat dinyatakan terapeutik ekivalen harus memberikan efek terapeutik yang sama dan mempunyai kesamaan kekuatan untuk menimbulkan efek samping sama sesuai dengan kondisi tertera pada label obat. Produk tersebut dapat dianggap ekivalen terapeutik bila (1) ekivalen farmasetik, (2) bioekivalen, (3) berlabel cukup dan (4) difabrikasi memenuhi ketentuan GMP fabrikasi yang baik.

III.2 Sejarah adanya BAO

Beberapa obat dibuat dan dipasarkan oleh lebih dari satu pabrik farmasi, namun kendati telah memenuhi aturan Good Manufacturing Product, dan Farmakope (termasuk dosis dan bahan aktif sama) ternyata menghasilkan availabilitas obat yang berbeda-beda. Pada keadaan demikian menghasilkan respon farmakodinami yang berbeda-beda. Perbedaan availabilitas tersebut akhirnya perlu dilakukan uji BAO (dalam satuan %) terhadap setiap obat yang dipasarkan. Sebab dari studi biofarmasetik memberi fakta yang kuat

bahwa metode fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi BAO obat tersebut.

BAO dapat diukur dengan tujuan agar dapat digunakan untuk memprakirakan tercapainya efek terapi yang dikehendaki. Sebagai dokter hewan BAO merupakan pertimbangan kritis yang digunakan dasar pemilihan kualitas suatu obat yang baik. Suatu obat dikatakan biological available bila obat tersedia secara cukup sejak penyerapan hingga pada target aksi. Perlu diketahui bahwa obat dikatakan beraksi bila memiliki kadar adekuat, aktif dan pada interval waktu tertentu.

III.3 Availabilitas relatif dan absolut

Area di bawah kurva konsentrasi obat – waktu (AUC) berguna sebagai ukuran dari jumlah total obat yang utuh tidak berubah dan mencapai sirkulasi sistemik. AUC bergantung pada jumlah total obat yang tersedia (FD₀) dibagi tetapan laju eliminasi (E) dan volume distribusi. F adalah fraksi obat terabsorpsi setelah pemberian IV. F = 1 berarti seluruh dosis terdapat dalam sirkulasi sistemik.

Menganalisis paparan di atas maka dapat disimpulkan bahwa F akan berharga 0 bila tak terdapat absorpsi apapun. Dengan demikian harga F antara 0-1.

Availabilitas relatif

Availabilitas relatif adalah ketersediaan dalam sistemik suatu produk obat dibandingkan terhadap baku murni yang telah diketahui. Baku murni yang digunakan sebagai pembanding berupa obat murni

berbentuk cair. Aplikasi pengukuran dilakukan dengan cara studi cross over dan perbandingan dilakukan dengan bahan murni melalui cara pemberian yang sama.

$$\text{Availabilitas - relatif} = \frac{[AUC]_A}{[AUC]_B} \times 100\%$$

Obat B sebagai standard perbandingan yang telah diketahui. Fraksi tersebut dapat dikalikan 100 untuk memberi persen availabilitas relatif. Jika dosis yang diberikan berbeda, dapat dikoreksi dengan rumus seperti di bawah :

$$\text{Availabilitas - relatif} = \frac{[AUC]_A / \text{dosis A}}{[AUC]_B / \text{dosis B}} \times 100\%$$

Data ekskresi melalui urin juga dapat digunakan untuk menentukan availabilitas relatif dengan cara mengumpulkan jumlah obat utuh total yang diekskresi melalui urin. Prosen availabilitas relatif dengan menggunakan data ekskresi urin dapat ditentukan sebagai berikut :

$$\text{Availabilitas - relatif} = \frac{[D_u]_A^{\infty}}{[D_u]_B^{\infty}} \times 100\%$$

$[D_u]^{\infty}$ = adalah jumlah total obat yang diekskresikan dalam urin

Availabilitas -absolut

Availabilitas absolut obat dapat diukur dengan membandingkan AUC produk yang bersangkutan setelah pemberian oral dan intra vena. Pengukuran dapat dilakukan sepanjang Volume distribusi dan laju eliminasi obat tidak bergantung pada rute pemberian (Farmakokinetik linier). Rumus availabilitas absolut adalah sebagai berikut :

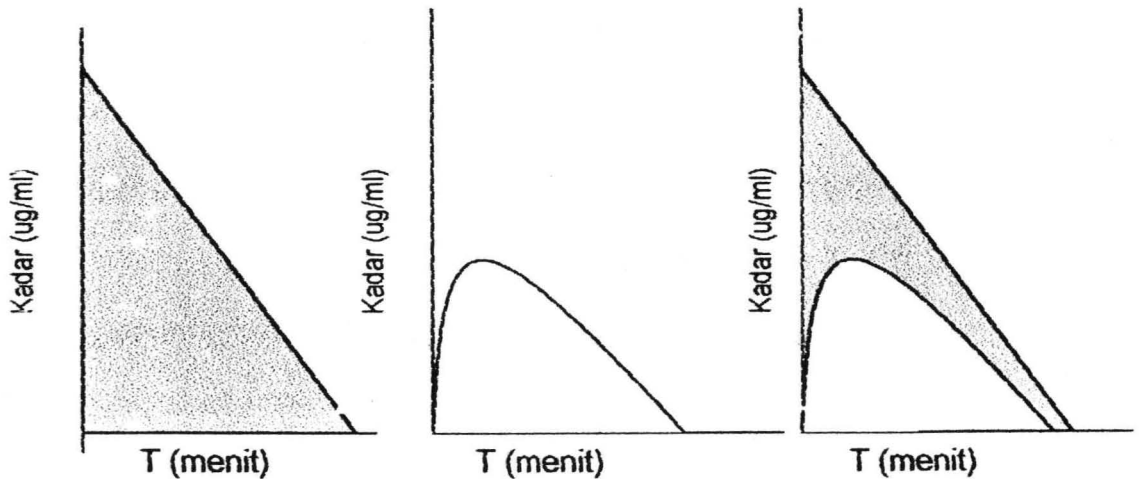
$$Availabilita - absolut = \frac{[AUC]_{po} / dosis_{po}}{[AUC]_{iv} / dosis_{iv}}$$

Availabilitas absolut yang menggunakan data ekskresi obat melalui urine dapat ditentukan sebagai berikut :

$$Availabilitas - absolut = \frac{[D_u]_{po}^{\infty} / dosis_{po}}{[D_u]_{iv}^{\infty} / dosis_{iv}}$$

Availabilitas absolut juga sama dengan F, fraksi dosis yang dapat tersedia dalam sistemik. Untuk obat-obat yang diberikan secara vaskular seperti injeksi IV bolus, F=1 oleh karena seluruh obat secara sempurna tersedia dalam sistemik. Untuk semua rute pemberian ekstravaskular, F < 1, F biasanya ditentukan dengan persamaan availabilitas absolut.

Secara grafik dapat diilustrasikan sebagai berikut :



Therapeutic ratio

Therapeutic ratio adalah suatu indeks keamanan yang didapat dari pembagian antara letal dosis (LD) dan efektif dosis (ED). Setiap obat memiliki harga therapeutic index masing-masing. Namun ratio pembagian yang hampir dapat digunakan pada sebagian obat adalah LD25 dibagi ED75. Makna therapeutic ratio akan lebih nyata bila rentang kadar aman lebih besar dibandingkan rentang kadar efektif. Bila rentang kadar aman dengan rentang kadar efektif amat sempit, maka keamanan obat tersebut cukup sempit. Pembagian LD1 dengan ED99 akan menghasilkan indeks keamanan lebih bagus, namun sangat sukar menentukan ketepatan bahwa pasti 99% dari dosis yang digunakan sangat aman.

Ekuivalensi

Ekuivalensi kimia = EK (Faktor obat):

Ekuivalensi kimia pada dasarnya identik dengan ekuivalensi farmasetik sehingga dapat diidentikan kekuatan obat, kualitas, kemurnian, homogenitas isi dan disintegrasi, dan laju pelarutan.

Ekuivalen biologis (faktor obat + faktor penderita)

Produk-produk obat yang telah memenuhi kriteria ekuivalen kimia dan seandainya masuk ke dalam tubuh dengan jumlah (dosis) yang sama akan menghasilkan kadar obat sama dalam tubuh (biologis atau fisiologis)

Therapeutic ekuivalen = clinical ekuivalen

Clinical ekuivalen adalah produk-produk bila diberikan dalam jumlah (dosis) sama akan menghasilkan kemampuan terapeutik sama seperti yang ditunjukkan dalam perlakuan kontrol (hasil observasi farmakodinami)

	Pabrik x		Pabrik y	
- Obat	Tetracycline HCL		TetracyclineHCL	} EK Ekuivalen biologis (kurva kadar vs. waktu sama dalam tubuh)
- Bentuk	Capsul		Capsul	
- Dosis	250 mg		250mg	
- Syarat fisikokimia	Syarat-syarat farmakope		Syarat-syarat farmakope	
- Syarat biologis	Dose-respon curve/Blood Concentration	Level	Dose-respon curve/Blood Concentration	

Modifikasi bioavalabilitas

1. Faktor obat (fisik dan kimia)

- Besar/kecilnya partikel (fisika)
- Asam, garam, ester, pH (kimia)
- Bentuk sediaan

2. Faktor penderita (fisiologis, biokimia)

- Umur
- Waktu pemberian obat
- Keadaan fisik penderita/penyakit penderita
- Makanan yang berada di lambung (kecepatan pengosongan lambung)
- Obat yang diberikan bersamaan (oestradiol dan rifampicin)
- Aktivitas enzim di GIT

Kesimpulan :

Penyerapan obat berpengaruh besar terhadap bioavalabilitas obat

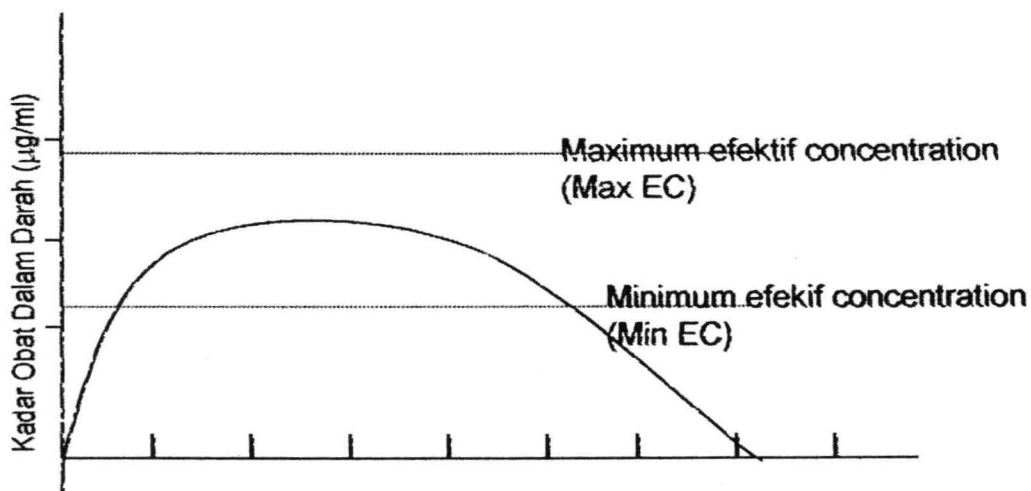
Bila saudara memperoleh data in vitro, tidak boleh diartikan sama dengan data in vivo.

Bila saudara menemui data hasil percobaan hewan jenis A, maka hasil tersebut belum tentu sama dengan hewan jenis B

Profil dosage-bioavalabilitas –respon amat penting untuk obat-obat tergolong life-saving – drugs seperti :

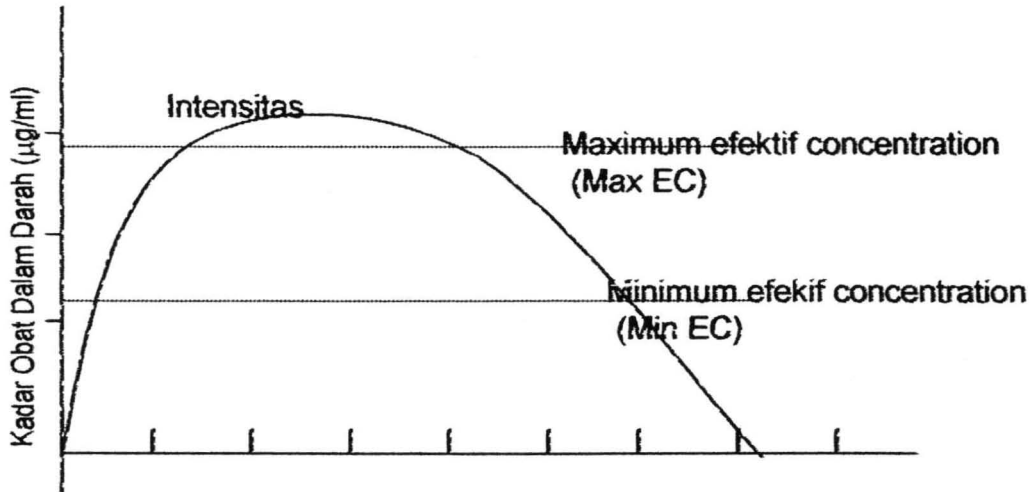
- Antibiotik, Sulfa
- Chemotherapeutics
- Cytostatics
- Anti coagulants
- Anti diabetics
- Hormon

Dosis tunggal



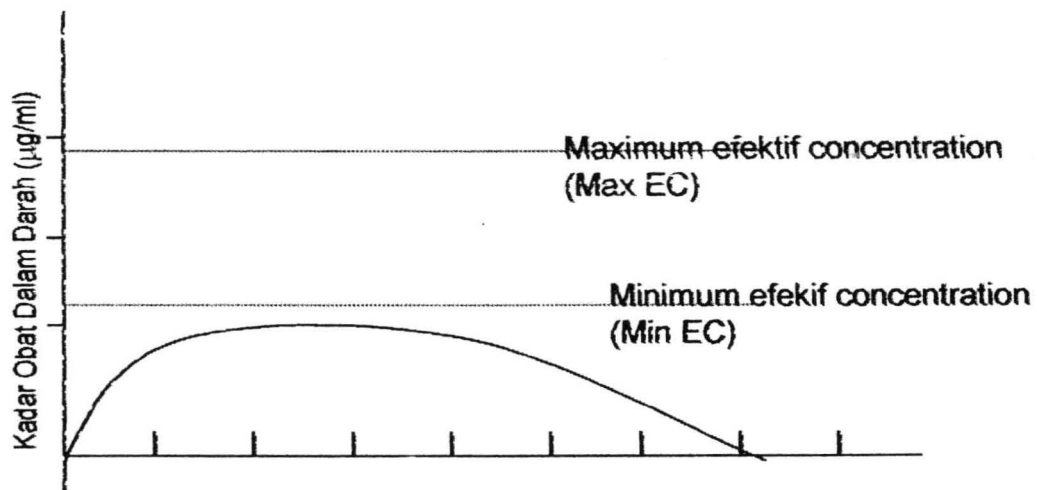
Gambar di atas menunjukkan bahwa kurva kadar obat bebas dalam darah dengan pemberian kecukupan dosis serta bioavailabilitas, sesuai kebutuhan penderita (puncak kadar obat antara Min. EC dan Max EC)

Dosis tunggal



Gambar di atas menunjukkan bahwa kurva kadar obat bebas dalam darah di atas rentang kadar terapi (di atas antara kadar efektif maksimum dan kadar efektif minimum). Pemberian dosis obat dan bioavailabilitas obat melebihi kebutuhan penderita. Pada keadaan demikian maka yang ditemui adalah ditemuinya dampak samping obat semakin meningkat dan pada suatu saat dapat menimbulkan keracunan (intensitas kerja obat amat tinggi). Puncak kadar obat di atas Max EC. Pada keadaan demikian sering penderita menyatakan bahwa : Obat ini harus ditukar dengan obat lain, karena penderita tidak tahan terhadap obat ini.

Dosis tunggal



Gambar di atas menunjukkan bahwa kurva kadar obat bebas dalam darah di bawah rentang kadar terapi (di bawah antara kadar efektif maksimum dan kadar efektif minimum). Pemberian dosis dan bioavailabilitas obat kurang memenuhi kebutuhan penderita. Pada keadaan demikian penderita tak akan mendapatkan daya terapi. Fenomena tersebut sering dinyatakan obat tak manjur dan harus di tukar dengan obat lain.

Pemberian obat sesuai kebutuhan penderita harus memperhatikan hal-hal tersebut di bawah :

1. Umur penderita

Penderita tergolong belum lepas susu (pediatric) umumnya organ tubuh dalam masih berkembang. Jumlah cairan tubuh lebih besar dibandingkan jumlah lemak tubuh. Pada keadaan demikian maka obat-obat yang bersifat *hydrosoluble* akan lebih mudah menyebar ke seluruh tubuh. Sehingga dikhawatirkan bila dosis obat tak terkontrol maka akan menimbulkan kadar maksimalis atau toksik. Seandainya sistem metabolime hepar belum sempurna, maka akan menimbulkan toksisitas akut.

Penderita tergolong tua (geriatric) umumnya jumlah lemak tubuh lebih tinggi dibandingkan jumlah air di dalam tubuh. Pada keadaan demikian akan memudahkan penyebaran ke organ lebih dalam pada obat-obat yang tergolong larut dalam lemak. Sebagai akibat penyebaran yang dalam (*deep tissue*) dengan dosis lazim, maka kebutuhan obat pada tempat-tempat sasaran menjadi berkurang sehingga perlu dibutuhkan dosis di atas dosis lazim.

2. Berat badan

Perhitungan jumlah obat yang masuk dalam tubuh sesuai berat badan, amatlah tepat mengingat berat badan menggambarkan seluruh kompartemen dalam tubuh penderita. Dengan demikian perhitungan dosis sering didasarkan pada berat badan meskipun terdapat perhitungan dosis didasarkan pada luas permukaan tubuh dan umur.

3. Keadaan patofisiologi penderita

Pemberian jumlah obat dengan memperhatikan keadaan patofisiologi penderita amatlah dianjurkan terutama pada kasus-kasus : (1) gagal ginjal, (2) heart failure, (3) malfungsi hepar. Keadaan patofisiologi lain yang juga tak kalah pentingnya adalah pada kasus-kasus seperti : (1) dehidrasi, (2) perdarah hebat seketika dan (3) anemia kronis. Pada keadaan patofisiologi kasus khusus seperti uraian tersebut maka yang harus diperhatikan adalah (1) pemberian dosis sesuai ketahanan organ tubuh yang ada pada saat sakit saat itu, (2) pemberian dosis bertingkat sesuai tingkat kesembuhan organ tersebut dan (3) pemberian dosis dengan interval yang panjang sesuai kepulihan kondisi penderita.

Penderita gagal ginjal

Pemberian obat-obat pada penderita gagal ginjal diutamakan dengan pilihan golongan obat-obat dengan kerja cepat atau dosis terbagi dalam satu hari serta memiliki berat molekul kecil. Pilihan ini didasarkan hasil penelitian bahwa penderita gagal ginjal umumnya ikatan makromolekul dengan obat semakin kecil. Pada keadaan demikian akan banyak obat tak terikat dan tak terdistribusi ke temta sasaran.

Penderita penyakit jantung

Penderita penyakit jantung diusahakan agar mengurangi dosis pemberian, mengingat umumnya penderita jantung memiliki kadar obat bebas lebih besar dibandingkan tanpa penderita jantung. Oleh sebab itu pemberian dosis minimalis akan mengurangi resiko toksik.

Penderita malfungsi hepar

Pemberian obat-obat terhadap penderita malfungsi hati diusahakan agar menggunakan dosis terkecil serta dipilih obat-obat yang bekerja cepat (dosis terbagi dalam satu hari)

Penderita dehidrasi

Pemberian obat-obat terhadap penderita dehidrasi diusahakan dipilih obat dengan rentang terapi luas dan pilih dosis minimal. Pemilihan obat dengan dosis minimal sambil dilakukan rehidrasi untuk meningkatkan kesembuhan. Seiring dengan pemberian rehidrasi dilakukan peningkatan dosis.

Penderita dengan pendarahan hebat seketika

Pemberian obat-obatan pada kasus pendarahan hebat seketika dipikirkan obat-obat yang memiliki indeks terapi luas serta memiliki rentang terapi luas.

Anemia kronis

Pemberian obat-obat pada penderita anemia kronis dipikirkan obat-obat yang memiliki rentang terapi luas dan berikan dosis minimal efektif concentration.

4. Penderita malfungsi hepar atau gagal ginjal

5. Kombinasi butir 1 s/d 4.

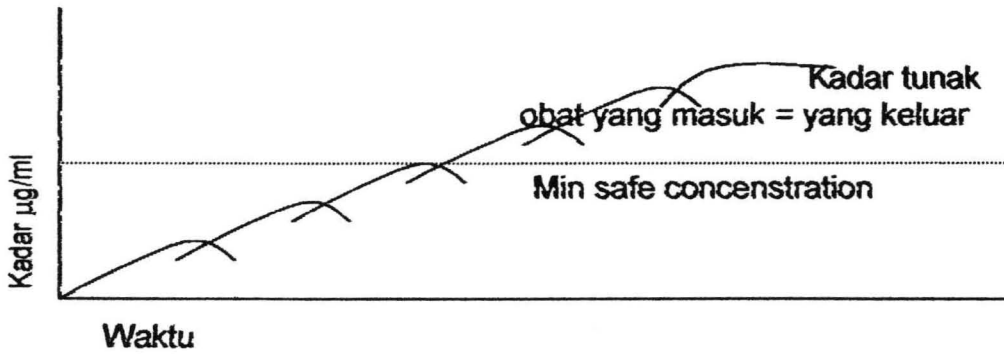
Dosis ganda

Bioavailabilitas dan dosis berganda

Terdapat hubungan dengan kondisi penderita

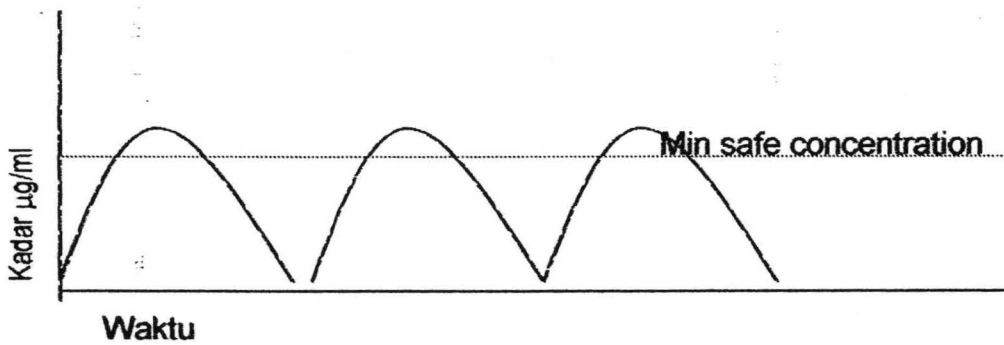
Terdapat hubungan antara dosis dan dosis interval

Bila dosis interval lebih kecil dari waktu paruh eliminasi



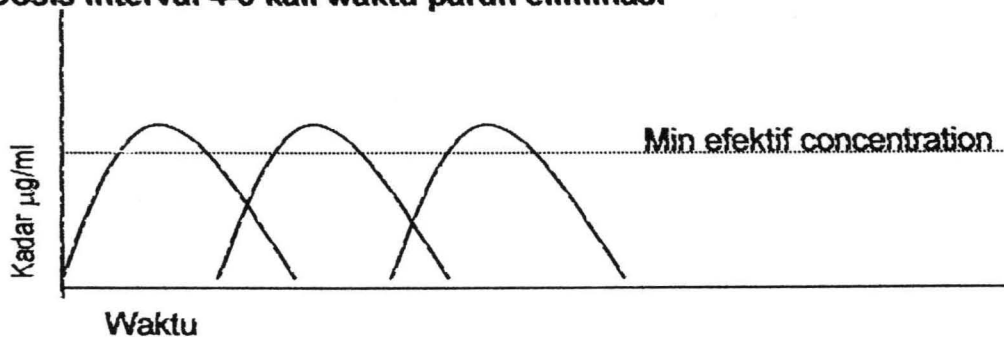
Gambar diatas menunjukkan bahwa bila pemberian dilakukan secara berganda dengan dosis tetap dan interval pemberian kurang dari waktu paruh eliminasi obat itu sendiri maka pada pemberian lebih dari ke enam akan menghasilkan kadar tunak.

Dosis interval 10 kali waktu paruh eliminasi



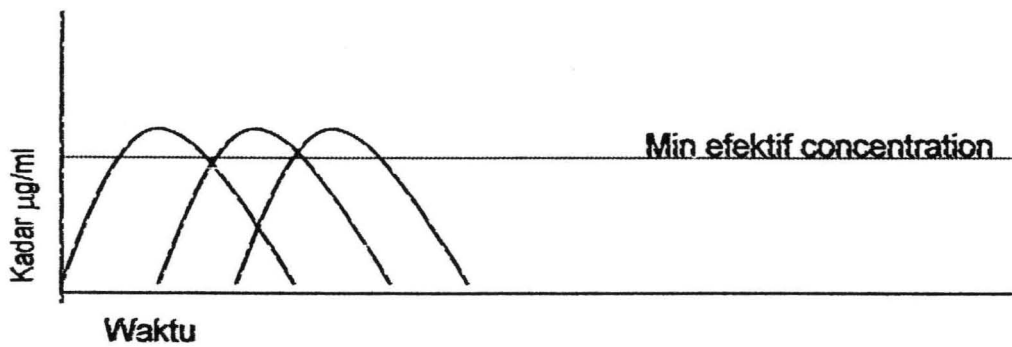
Gambar di atas menunjukkan bahwa interval pemberian $10 \times T_{1/2}$ terlalu panjang sehingga sempat terjadi dosis pemberian terdahulu mengalami eliminasi hampir 99,9 % baru dilakukan pemberian ulangan. Eliminasi dalam hal ini didahului dengan aktivitas metabolisme disusul dengan ekskresi.

Dosis interval 4-5 kali waktu paruh eliminasi



Gambar di atas menunjukkan ulangan dapat diperpendek

Dosis interval ideal



Gambar di atas menunjukkan bahwa pemberian berganda ideal adalah seperti uraian di atas.

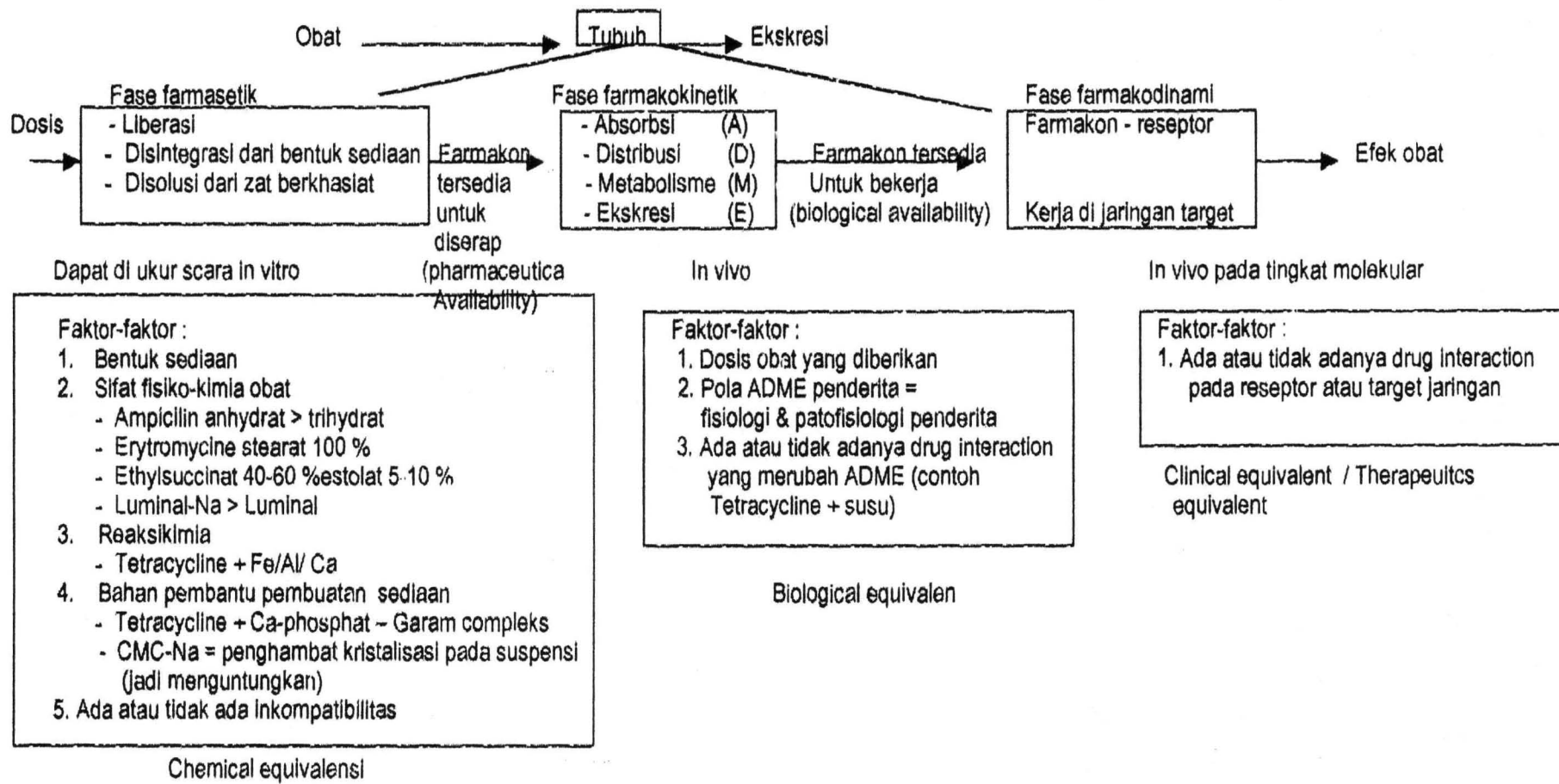
Ekresi obat dapat berupa obat utuh atau pecahan obat. Ekskresi dengan prinsip menjadikan suatu molekul obat menjadi pecah dan larut air. Pemberian interval $10 \times T_{1/2}$ dapat diperkirakan obat terekskresi 99,9 %.

WAKTU HENTI OBAT

Waktu henti obat dapat ditentukan berdasarkan $7-10 \times T_{1/2}$ eliminasi atau dengan perhitungan *Means residence times* dimana merupakan rasio antara $AUMC/AUC$. Waktu henti obat ditetapkan berdasarkan temuan laboratorik.

Dengan demikian pemberian obat hewan dengan ukuran rasional adalah :

1. The right amount
2. Of the right medicine
3. In the right dispensing form
4. At the right time
5. To the right patient
6. With the right withdrawal time



BAHAN BACAAN

Gibaldi Milo and Prescott Laurie, 2003. Handbook of Clinical Pharmacokinetics, New York, Tokyo, Sydney. ADIS Health Science Press.

Shargel Leon and Andrew BC Yu. 1999. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 4 th Ed. USA, Appleton- Century- Crofts.

Sriwoelan S dan JR Watimena. 1987. Dasar-dasar farmakokinetik-farmakodinami. Cetakan 1. Pusat Abtar Universitas (PAU). Bidang ilmu hayati. Institut Teknologi Bandung.

BAB IV Drug incompatibility and Drug Interaction

Incompatibilities (Konsep lama)

1. Physical incompatibility
2. Chemical incompatibility
3. Pharmaceutics incompatibility
4. Therapeutics incompatibility = pharmacological incompatibility

Ad 1. Secara fisika obat-obat campuran tak saling bercampur

Ad 2. Secara kimia obat-obat campuran tak saling bercampur

Ad 3. Secara farmasetik obat-obat campuran tak saling bercampur

Ad 4. Secara terapeutik obat-obat campuran tak saling bercampur

Drug interaction (konsep baru)

1. Pharmaceutical drug interactions (Incompatibilities)

- Secara farmasetik terdapat interaksi antar obat dalam formula campuran 2 / lebih bahan aktif dapat akibat :

1. Perbedaan fisika sifat obat
2. Perbedaan kimia sifat obat
3. Perbedaan farmasetik masing-masing obat

2. Pharmacokinetics drug interaction (Interference/alteration of ADME)

- Terdapat interaksi yang mempengaruhi kinetika masing-masing bahan aktif pada pemberian 2 / lebih bahan aktif dapat berupa :

1. Perbedaan absorpsi obat
2. Perbedaan distribusi obat
3. Perbedaan metabolisme obat
4. Perbedaan ekskresi obat

Pharmacodynamic (pharmacological) drug interactions

Secara farmakodinami campuran 2/lebih bahan aktif mengakibatkan interaksi dapat berupa :

1. Potensiasi
2. Antagonisme
3. Penurunan kerja obat
4. Penghambat kerja obat
5. Pengurangan bioavalabilitas obat
6. Dan sebagainya

Kemungkinan kejadian inkompatibilitas atau interaksi obat bila diberikan bersama-sama

$$1/2 \cdot N(N-1)$$

$$1/2 \cdot N(N-1) \cdot X$$

Dimana N = jumlah obat yang diberikan

X = inter dan intra individual faktor

Mencegah terjadinya inkompatibilitas obat atau interaksi obat

- Hindari pemberian obat cara polyfarmasi
- Hindari pemberian obat seperti polymedicine
- Beri tuntunan pada pemilik hewan yang ingin melakukan pengobatan sendiri
- Beri tuntunan pada para kolega dokter hewan yang memiliki pengalaman klinik tergolong baru
- Beri tuntunan pada para paramedis yang membantu pemilik hewan melakukan pengobatan sendiri

Interaksi Obat (Fase farmasetik)

Interaksi farmasetik obat disebut juga obat tak tercampurkan (OTT) = drug incompatibility

1. OTT tergantung sifat fisiko-kimia obat yang akhirnya mempengaruhi perwatakan kinetika obat masing-masing dan pada kerja obat akan berpengaruh terhadap khasiat obat dapat berkurang, atau penambahan dan bahkan saling menghambat.
2. OTT tergantung bentuk sediaan obat yang akhirnya mempengaruhi bioavailabilitas obat
3. OTT dapat terjadi diluar tubuh sebelum obat masuk ke dalam tubuh

Interaksi Farmasetik (OTT)

1. Sifat-sifat fisik obat berubah

- a. Obat jadi basah

Contoh : Bahan obat hygroscopic (NaBr)

Pembebasan air kristal ($MgSO_4 \cdot 7H_2O + NaHCO_3$)

Campuran Eutectic (Menthol-Camphore-Thymol)

- b. Terjadi adsorpsi dari obat yang berkhasiat oleh obat lain :

Contoh : Kombinasi dengan carbo adsorbent (norit justru sebagai antidote PPPK pada keracunan)

R/ Ext. Opii 50 mg

Norit 500 mg

Bism. Subcarb. 300 mg

- Bolus alba – Kaolin dikombinasi dengan alkaloida, glycosida dsb juga terjadi adsorpsi dari alkaloida.

2. Reaksi kimia yang terjadi bila obat-obat dicampurkan

Reaksi kimia berupa pembentukan zat baru dengan khasiat berbeda

a. Asam + Basa

Contoh : R/ Acetosal

Na. Bic. ana 300 mg

b. Oksidator + reduktor

Contoh : KClO₃ + Norit

c. Terbentuk zat yang lebih beracun

Contoh : Asetosal + Chinine terbentuk Chinotoxin

Asetosal + Chinchonine terbentuk chinchonotoxin

Santonin + Colomel + KJ terbentuk Hg₂J₂

d. Endapan

Contoh :

- AgNO₃ + NaCl phys terbentuk AgCl (endapan) bahaya bila digunakan GTT ophthalmicae
- Charcot + Papaverin HCL terbentuk Papaverin (potio)
- Inj Tetracycline HCL + Benadryl + Dextrose 5 % mengakibatkan pengeruhan (Inj)
- Inj. Tetracycline HCL + Cortison mengakibatkan keruh
- Inj. Phenobarbital + Inj. Tetracycline mengakibatkan keruh

e. Pembentukan garam kompleks (yang tak larut dalam cairan GIT)

Tetracycline dengan Ca -phosphat sebagai konstituen/bahan tambahan dalam capsulae

3. Alasan-alasan farmasetik obat-obat tak diberikan dalam bentuk tertentu :

- Karena pembuatan dalam bentuk tertentu kurang baik

Contoh :

- Luminal dalam bentuk solutio disebabkan luminal tak larut dalam air
- Garam salicyl dalam solutio akan terjadi perubahan warna dengan traces Fe

Interaksi obat

(Fase farmakokinetik dan farmakodinami)

A. Mekanisme interaksi obat (Farmakokinetik dan LADME system)

Mekanisme interaksi obat sangat kompleks, menyangkut salah satu atau kombinasi dari hal-hal berikut dapat terjadi sesudah obat berada dalam tubuh :

1. Efek langsung dari obat
2. Modifikasi penyerapan dari saluran pencernaan
3. Modifikasi penyerapan melalui kulit/mukosa
4. Perubahan distribusi obat dalam tubuh
5. Modifikasi biotransformasi obat dalam tubuh
6. Ikatan obat pada protein
7. Modifikasi obat pada tempat reseptor
8. Perubahan ekskresi obat keluar dari tubuh

Faktor-faktor obat yang dapat mempengaruhi interaksi obat

1. Bentuk sediaan obat

Contoh : Tablet bentuk *sustained release* akan lebih lama berada dalam peredaran sistemik dari pada tablet bentuk *standard biasa*

2. Dosis obat

Contoh : Dosis yang besar berbeda dengan dosis kecil dalam masalah intensitas dan lama kerja obat

3. Jangka waktu pemberian

Contoh : obat yang diperlukan untuk terapi jangka lama, seperti antidiabetika oral, antihipertensi dsb

4. Cara meminum obat

Contoh : Tetracycline diminum bersama susu

5. Urutan pemberian obat

Contoh :

- Lincomycin (+ 2 jam) + kaolin – Pectin , akan terjadi penyerapan lincomycin terhambat
- Kaolin – pectin + 2 jam + lincomycine, akan terjadi penyerapan lincomycine baik

Faktor-faktor penderita yang dapat mempengaruhi interaksi obat

1. Penyakit yang sedang diderita penderita

Misal pemberian obat yang merupakan kontraindikasi untuk penyakit itu sendiri

2. Fungsi hati penderita

Metabolisme obat akan terganggu

3. Kadar protein dalam serum penderita

Mempengaruhi ikatan obat protein

4. Fungsi ginjal penderita

Mengganggu ekskresi obat dari tubuh, juga dapat mempengaruhi kadar obat dalam peredaran sistemik, dapat memperpanjang waktu paruh eliminasi

5. pH urine

Mempengaruhi kecepatan ekskresi obat dari tubuh

6. Diet penderita

Pengaruh diet misal Tetracycline + susu, akan mengurangi kerja tetracycline

CNS depresant + whyskey akan meningkatkan kerja CNS depresant

7. Faktor-faktor farmakogenetik penderita

Kemungkinan perbedaan metabolisme dengan perbedaan suku bangsa antara lain untuk obat-obat Procainamida, Phenybutazone, Nortryptiline juga perbedaan fast acetylators dan slow acetylators.

8. Umur penderita

a. Laporan-laporan interaksi obat terutama dari penderita lanjut usia

karena :

- Kemungkinan pengobatan : penderita tua lebih berhati-hati dibandingkan usia muda
- Antihipertensi, hipoglikemik oral, antikoagulan oral yang sering menyebabkan interaksi obat : penderita tua lebih sering dibandingkan usia muda

- Fungsi ginjal : penderita tua rentan dibandingkan usia muda
- Diet yang memadai : penderita tua lebih rendah dibandingkan usia muda

b. Bayi : proses metabolisme belum sempurna

Akibat interaksi obat

Obat + interactant, akan mengakibatkan daya kerja obat berubah (potensiasi, antagonisme, kerja obat berkurang atau terhambat, juga banyak yang belum jelas diketahui). Percobaan eksperimental dengan binatang jenis tertentu belum tentu memberikan efek yang serupa pada jenis binatang lain.

1. Potensiasi/sinergisme

a. Kalau tidak diketahui dapat berbahaya bagi penderita

Contoh :

- Antihistamin + CNS depresant akan mengakibatkan efek sinergistik
- Narkotika + Amonii chloridum akan mengurangi ekskresi sulfabersama urine
- Kortikosteroid + bilirubin akan mendesak kortikosteroid dari ikatannya pada protein

b. Kalau dengan sadar/sengaja diberikan dapat menguntungkan penderita :

Contoh :

- Dosis masing-masing obat dikurangi misal non-narkotik analgesik (asetosal dsb) + narkotika / analgesik (codein)

- Penicillin + Kanamycin , akan menambah fase bakterisida cepat
Penicillin
- Penicillin + Probenecid, akan mengakibatkan potensiasi Penicillin,
Ekskresi Penicillin terganggu, kadar Penicillin dalam plasma
menjadi lebih lama.

2. Antagonisme

- a. Kalau tak diketahui pemberian dua antidotum dapat merugikan penderitanya

Contoh :

- Parasympatomimetik + Parasympatolitik, yang satu antidotum yang lain
- Barbiturat + Strychnin, yang satu mengakibatkan antidotum yang lain
- Hypotensive + Sympatomimetik, bersifat antagonistik

- b. Kalau dengan sadar/sengaja diberikan, dua antidotum dapat menguntungkan penderitanya, obat yang satu diberikan guna mengurangi atau menghilangkan kerja samping obat yang diinginkan dari obat lain

Contoh :

Theophylin/Ephedrin + Barbiturat/trangulizer :

Mengurangi efek CNS stimulant dari Theophylin atau Ephedrin.

- c. Bakterisida + bakteriostatik

Contoh : Penicillin + Chloramphenicol, akan menghambat mekanisme kerja Penicillin

3. Mengurangi efek samping obat (tergantung pada jumlah interactant)

- a. Terbentuk garam kompleks yang tak larut, sehingga mengurangi kerja obat

Contoh :

- Tetracycline diminum dengan susu (yang mengandung calcium) menyebabkan terbentuk garam Tetracycline kompleks sehingga mengurangi absorpsi tetracycline.

- b. Penyerapan obat terhambat

Contoh : Vitamin ADEK + paraffinum liquidum, menyebabkan vitamin di ekskresikan bersama parafin liquidum

- c. Competitive inhibitor

Contoh :

- Preparat Sulfa + PABA derivat, akan mengurangi kerja Sulfa

4. Menghambat kerja obat (tergantung jumlah interactant)

- a. Terbentuk garam kompleks yang tak larut, sehingga kerja obat terhambat

Contoh : Tetracycline + antacida (AlOH), akan terjadi pembentukan garam tetracyclin kompleks yang tak diabsorpsi

- b. Penyerapan obat terhambat

Contoh :

- Phenylbutazon + chlorinated insecticide (DDT), akan terjadi induksi enzim oleh DDT

- Kontrasepsi oral + Phenobarbital, mengakibatkan kerja kontrasepsi dihambat, Phenobarbital enzim induktor

c. Competitive inhibitor

- Tergantung jumlah obat dan jumlah interactant

BAHAN BACAAN.

American Pharmaceutics Assosiation, 2003. Evaluation of drug interaction. 5th Ed. New York, American Pharmaceutucs Press.

Avery GS, 1995. Drug Treatment. 4th Ed. Adis Press.

Remington Pharmacy Practice, 2000, 25th Ed. Easton Pensylvania, Mack Publishing Comp.

BAB V OBAT – INTERACTANT DAN KEJADIANNYA

Obat	Interactant	Kejadian
Adreno cortical steroid	Salisilat	Meningkatkan resiko gut ulserasi
	Diuritika	Terjadi potensiasi pengeluaran Potasium waktu diberikan bersamaan
	Diphenyl hydantoin	Menginduksi enzim yang memetabolisme hydrocotisone
Analgesik		
Dipyrone	Chlorpromazine	Efek antipiretik meningkat, penderita dapat terjadi hipotermia
Salisilat	Corticosteroid	Meningkatkan resiko gut ulserasi
	Phenobarbital	Menurunkan efek salisilat akibat induksi enzim
Anaesthetic		
Barbiturat	Chloramphenicol	Meningkatkan lamanya anaesthesia
General anaesthesia	Obat-obat penurun tekanan darah (seperti phenothiazine)	Efek hipotensi dapat meningkat
	Kanamycin	Paralisa muskulatur dan depresi respirasi pada pemberian dosis tinggi, sedangkan hewan dalam keadaan teranaesthesia
	Neomycin	
	Streptomycin	
Cyclopropanone Halothane	Doxapram	Meningkatkan pengeluaran epineprin sehingga jantung lebih responsif terhadap pengaruh cyclopropane dan halothane
	Epinephrine	Meningkatkan sensitifitas anaesthetik. Terjadi pada sensitifitas myocar, yaitu meningkatkan tachicrdia dan fibrilasi
	Nor-epinephrine	
	Tubocurarine	Meningkatkan efek blok neuromuscular (oleh karena dosis tubocurarine menurun)
Anticancer		
Methotrexate	Sulfonamide	Methotrexate tak menduduki pada reseptor sebenarnya (terjadi efek toksik)

Anticholinergik	Antihistamin	Adisi
	Phenothiazine	
	Trocyclic antidepressant	
Anticonvulsant	Antihistamin	Potensiasi
	Phenothiazine	?
	Diazepam	Menurunkan peranan antikonvulsan (dosis perlu ditingkatkan)
Barbiturat anticonvulsant	Phenothiazine	Treshold convulsif menurun Gabungan ke duanya meskipun potensiasi, efek depresant barbiturat tapi tak potensiasi sebagai efek antikonvulsan
Diphenylhydantoin	Corticosteroid	Metabolisme hydrocortison meningkat
	Phenobarbital	Diphenylhydantoin efek depresif (menekan) oleh karena pengaruh metabolisme
	Phenylbutazone	Penekanan efek Diphenylhydantoin akibat meningkatnya penekanan metabolisme
	Salisilat (salicylate)	Dosis aspirin meningkat, meningkatkan efek
Antiinfeksi		
Chloramphenicol	Obat-obat yang memiliki efek samping depresi bonemarrow	Potensiasi efek samping
	Phenobarbital	Menurunkan plasma level chloramphenicol
Colistin	Muscle relaxant	Mempengaruhi neurotransmitter pada neuromuscularjunction
Polymicin	Kanamycine	Meningkatkan aktivitas antibakteri
	Neomycine	
	Streptomycine	
Erythromycine	Urinary alkalizer	Aktifitas bakterial meningkat, urine menjadi alkaline
Gentamycine		
Kanamycine		
Griseofulvin	Phenobarbital	Menurunkan plasma level Griseofulvin (kadar obat bebas dalam darah)

Streptosidine (Antibiotik)	Anaesthetik	Potensial blok neuromuscular
	Musclerelaxant	
	Antihistamin	Ototoksik
	Antinausea drug	
Lincomycine	Kaopectate	Beberapa absorpsi Lincomycine dihambat
Penicillin	Bacteriostatic (Antibiotika)	Aktifitas penicillin dihambat/diblok
	Dactinomycin	Antagonisme
	Probenecid	Meningkatkan Penicillin aktivitas tapi menekan ekskresi tubulus ginjal
Tetracycline	Divalent	Membentuk komponen yang sulit diabsorpsi di GIT
	Trivalent cation	
	Antacida	
	Milk	Garam kompleks Tetra-Ca
	Methoxyflurane	Membentuk kristal oxalat, penyebab glomerulonefritis
Idoxuridine	Boric acid	Boric acid tampak lebih iritant
	Corticosteroid	Penyebaran infeksi virus makin tinggi
Sulfonamida	Urinary alkalinizers	Ekskresi sulphonamid meningkat
	Antacid	Absorpsi sulfonamida saling tergantung (GIT)
	Phenylbitazone	Aktifitas sulfonamid meningkat
CNS		
Sympathomimetic	Doxapram	Penekanan efek simpatomimetik meningkat
	Halothane	Myocard lebih sensitif terhadap symphatomimetic
	Cyclopropane	
Phenothiazine	Piperazine	Phenothiazine penyebab tremor, sangat potensiasi dengan Piperazin
Nor-epinephrine	Diuretics	Penurunan arterial responsif dari nor-epinephrine
Digitalis Glicoside	Diuretics	Diuretic menyebabkan loss potasium Seandainya hypocalcemia tak dapat dikoreksi, jantung lebih sensitif terhadap digitalis
Diuritics	Corticosteroid	Meningkatkan kehilangan Potasium waktu diberikan bersamaan (Dalam satu formula)
	Chlor Thazide	
	Digitalis	

Agent GIT		
Lomotil	Barbiturate	Barbiturate potensiasi
Mineral oil	DSS (Diocetyl Sodium Sulfosuccinate)	Absorpsi GIT mineral oil meningkat (Jangan diberikan dalam jangka lama)
Muscle relaxant	Anticholinester	Efek succinylcholin dan decamethanium sangat potensiasi
	Neostigmine	
	Edrophonium	
	Organophosphat	

BAB VI INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN

1. Macam obat :

Acetaminophen

- Jangan diberikan bersama-sama karbohidrat (*crackers, dates, jelly*) karena akan membentuk kompleks sehingga menghambat absorpsi

Anticoagulants

- Jangan diberikan bersama-sama dengan *citrus juice*, kuning telur, ikan atau minyak ikan, *potato chips* atau *vegetable oils* sebab akan menghambat daya antikoagulan melalui peningkatan *prothrombine time*

Antihypertensives

- Jangan diberikan bersama segala makanan karena akan menekan kandungan amine, sehingga terjadi timbul aktivitas MAO inhibitor. Lebih baik diberikan pada saat lambung kosong.

Bisacodyl

- Jangan diberikan bersama susu atau makanan yang bersifat alkali sebab akan meningkatkan pH sehingga mengakibatkan disintegrasi di dalam usus terutama sediaan yang tergolong tablet salut

Cardiac glycoside

- Jangan diberikan bersama susu atau produk-produk olahan susu, serta makanan yang mengandung kalsium tinggi sebab akan menurunkan kemampuan memperbaiki aritmik jantung

Diphenylhydantoin

- Jangan diberikan dengan makanan yang mengandung monosodium L-glutamate tinggi (MSG) sebab akan berkomplek dengan MSG dan mempercepat absorpsi dan menghasilkan dampak toksik. Sebagai gambaran umum pengaruh toksik adalah terjadi kelesuan, palpitasi dan terjadi kelayuan pada leher

Disulfiram

- Jangan diberikan bersama makanan yang mengandung alkohol sebab akan memunculkan gejala keracunan

Erytromycin

- Jangan diberikan bersama sari buah asam atau cairan, sebab akan membantu mempercepat dekomposisi obat

Griseofulvin

- Pemberian bersama makanan yang mengandung lemak akan menghambat absorpsi obat

Iron salts

- Jangan diberikan bersama *cereals*, telur, susu atau produk susu sebab beberapa komponen mungkin menghambat absorpsi akibat terbentuknya kompleks yang tak larut dengan air.

Levodopa

- Jangan diberikan bersama *Avocado, beans, beef liver, dry skim milk, oatmeal, pork, tuna, yams, yeast, wheat germ*, sebab akan menghambat kerja obat. Dianjurkan diberikan bersama-sama makanan yang mengandung Pyridoxin (B6) rendah.

Lincomycin

- Jangan diberikan bersama makanan atau saat lambung penuh, sebab mendorong terjadinya diare

Lithium carbonate

- Jangan diberikan lithium carbonat seandainya diketahui sedang melakukan diet rendah garam, atau penderita kekurangan garam dan elektrolit. Sebab akan terjadi keracunan obat

Monoamine oxidase (MAO) inhibitors

- Jangan diberikan bersama dengan alkohol atau buah-buahan yang mengandung alkohol, banana, broad beans, caffeine, chicken, chocolate, cheese, figs, licorice, liver, makanan yang diolah bersama-sama daging sapi, pineapple, yeast, yogur, sebab mengakibatkan hipertensi

Penicillins

- Jangan diberikan bersama sari buah asam atau cairan, sebab akan mendorong terjadinya dekomposisi obat

Quinidine

- Jangan diberikan bersama antasida atau makanan yang bersifat alkalis, sebab menghambat ekskresi obat

Tetracycline

- Jangan diberikan bersama susu, produk susu, makanan yang mengandung zat besi tinggi atau ion logam (Ca, Fe, Mg) karena akan membentuk kelat yang mempersulit absorpsi obat.

Thyroid

- Jangan diberikan bersama *brussels sprouts, cabbage carrots, cauliflower, kale, peaches, pears, spinach atau tumips*, sebab akan menghambat kerja hormon thyroid terutama terhadap komponen thiorooxazolidone

2. Obat-obat yang mengakibatkan perubahan warna pada faeces

- Antasida → *white, grey or speckled*
- Antibiotics → *green, grey*
- Anticoagulants → *pink to red to black*
- Bismuth salts → *black*
- Charcoal → *black*
- Heparin → *pink to red to black*
- Indomethacin → *green*
- Iron preparation → *black*
- Oxyphenbutazone → *pink to red to black*
- Phenylbutazone → *pink to red to black*
- Pirvinium pamoat → *red*

- Rifampicin → orange to red
- Salicylates → pink to red to black
- Senna → *yellow green to brown*

3. Obat-obat yang menyebabkan perubahan warna pada urine

- Acetanilid → yellow to red
- Alcohol → Lightens colour
- Aminopirine → red
- Amitryptiline → *blue-green*
- Anisindione → *orange to pink*
- Antypirine → *yellow to red*
- Azotrex → orange red
- Cascara sagrada → red (in alkaline urine)
- Chloroquine → yellow to brown
- Chlorpromazine → *pink to red*
- Chlorzoxazone → orange to red
- Danthron → *pink or orange (in alkaline urine)*
- Diphenhydantoin → *pink to red to brown*
- Ethoxazene → *orange to black*
- Ferrous salts → *black*
- Furazolidone → *yellow to brown*
- Indomethacine → *green*
- Levodopa → darkens
- Methocarbamol → *black to dark brown*

- **Methyldopa** → *Darkens (red-black on standing)*
- **Methylene blue** → *blue – green*
- **Metronidazole** → *dark brown*
- **Nitrofurantoin** → *yellow to brown*
- **Phenazopyridine** → *orange to red*
- **Phenindione** → *orange to red*
- **Phenophthaline** → *yellow to red (in alkaline urine)*
- **Phenothiazines** → *pink to red-brown*
- **Phensuximide** → *pink to red*
- **Quinacrine** → *yellow*
- **Riboflavin** → *yellow*
- **Rifampicin** → *orange to red*
- **Salicylzo – sulfapyridine** → *orange to yellow (in alkaline urine)*
- **Senna** → *yellow brown (acid)*

Yellow pink (alkaline)

Darkens on standing

- **Sulphanilamides** → *greenish blue*
- **Tolonium** → *blue-green*
- **Triamterrene** → *blue*
- **Warfarine** → *orange*

Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada pemberian obat bersama dengan makanan

- Obat-obat yang tak tahan asam, jangan diberikan bersama makanan yang bersifat asam :

Dampak akibat obat tak tahan asam diberikan bersama makanan bersifat asam :

1. Mengalami pemecahan struktur molekul obat yang berdampak menimbulkan terbentuknya struktur pecahan obat baru bersifat asing
 2. Mengalami penambahan struktur molekul obat dan menyebabkan terciptanya struktur obat baru bersifat asing
- Obat-obat yang tak tahan pH alkalis hendaknya diberikan dalam bentuk salut, sehingga terhindar dari pengaruh pH lambung. Dapat pula dilakukan pemberian melalui rute pemberian lain, sehingga tak mengakibatkan denaturasi struktur molekul obat
 - Obat-obat yang tak tahan diberikan bersama makanan lebih baik diberikan dalam keadaan lambung kosong. Pemberian obat-obat yang tak tahan diberikan bersama makanan akan lebih efektif seandainya diberikan bersama dengan larutan infus atau penyuntikkan.
 - Golongan antibiotika dan kemoterapi lebih baik diberikan dalam keadaan lambung kosong, sehingga tak mempengaruhi struktur molekul obat.
 - Golongan vitamin relatif tahan bila diberikan dengan makanan, dengan demikian pemberian vitamin dapat diberikan secara oral

Latihan 1.

1. Buatlah perkiraan waktu henti obat dari berbagai klas terapi terhadap berbagai spesies hewan
2. Buatlah perhitungan sederhana kapan perkiraan hewan tersebut dapat dipotong pasca pemberian obat pada butir 1 (buatlah dalam suatu tabel seperti di bawah).

No.	Jenis Obat	Waktu henti obat	Saat pemotongan
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			
22.			
23.			
24.			
25.			
26.			
27.			
28.			
29.			
30.			
31.			

Latihan 2.

1. Buatlah suatu daftar profil kinetik obat pada hewan tertentu dan urutkan dalam suatu tabel (contoh di bawah)
2. Buatlah rancangan masing-masing dosis pemberian berganda dari tabel profil kinetik pada butir 1.

PARAMETER KINETIK TIAP SPESIES HEWAN

Jenis Obat I :

Parameter	sapi	kerbau	domba	anjing	kucing	ayam
T1/2 α						
T1/2 β						
K12						
K21						
AUC						
Tmaks						
Cmaks						
Vd						
Cl						
Kel						
Karbs						
MRT						
AUMC						

PARAMETER KINETIK TIAP SPESIES HEWAN

Jenis Obat II :

Parameter	sapi	kerbau	domba	anjing	kucing	ayam
T1/2 α						
T1/2 β						
K12						
K21						
AUC						
Tmaks						
Cmaks						
Vd						
Cl						
Kel						
Karbs						
MRT						
AUMC						

BAHAN BACAAN

Gibaldi Milo and Prescott Laurie, 2003. Handbook of Clinical Pharmacokinetics, New York, Tokyo, Sydney. ADIS Health Science Press.

Shargel Leon and Andrew BC Yu. 1999. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 4 th Ed. USA, Appleton- Century- Crofts.

Sriwoelan S dan JR Watimena. 1987. Dasar-dasar farmakokinetik-farmakodinami. Cetakan 1. Pusat Abtar Universitas (PAU). Bidang ilmu hayati. Institut Teknologi Bandung.