



INTERAKSI HERBAL_OBAT_MAKANAN

Imaniar Ranti
Departemen Farmakologi dan Terapi
FKIK UMY

LO



- Mahasiswa memahami definisi interaksi obat
- Mahasiswa memahami jenis-jenis interaksi obat
- Mahasiswa memahami mekanisme interaksi obat
- Mahasiswa memahami efek dari adanya interaksi obat
- Mahasiswa memahami beberapa contoh interaksi obat-herbal-dan makanan



JAMINAN MUTU PRODUK HERBAL

- **KOMPOSISI FORMULA**
 - Tingkat toksisitas bahan, Ketepatan penggunaan, Interaksi zat aktif
- **PROSES PRODUKSI**
 - Budidaya, Penyiapan Bahan Baku/Simplisia, Proses Produksi Ekstrak dan Sediaan

**BADAN
TIDAK NORMAL**

**BADAN NORMAL
→ FIT / KUAT**

MINUM "OBAT/JAMU"

**SEMBUH
→ NORMAL**

→ FIT & KUAT

TETAP

TETAP

**MENJADI
PARAH**

WASPADA

**→ SAKIT /
→ PENYAKIT LAIN**

BEBERAPA HAL MENGENAI PENGOBATAN TRADISIONAL



Ada suatu kebiasaan dahulu ibu **hamil** agar sehat kandungannya dan lancar saat persalinan nanti ibu dianjurkan minum **cabepuyang**. Waktu melahirkan ternyata **air ketuban keruh**.

Kepercayaan lain : mereka yang berangkat haji, dititipi **rumput Fatima** untuk mereka yang sedang **mengandung**. Alasan agar persalinan cepat. Apa yang dihadapi klinikus : **persalinan macet** karena kontraksi uterus (rahim) berlebihan. Resikonya **uterus dapat robek**.

Anak **demam tinggi**, badan diblonyoh atau diberi **bawang merah** seluruh tubuh. Apa akibatnya panas tetap tinggi dan malah muncul febris konvulsi (*stuiip*). Disini **bawang merah tidak dapat menurunkan demam**.

EBM SANGAT PENTING

Pertimbangan Pemberian Terapi



- Bagaimanakah kondisi penyakit pasien?
- Apakah sediaan herbal yang digunakan memiliki efek yang diharapkan?
- Apakah sediaan herbal tersebut sudah teruji?
- Apakah benar-benar diperlukan pemberian obat lain?
- Apakah obat yang diresepkan memiliki indeks terapetik yang sempit?
- Apakah ada interaksi antara herbal dengan obat yang diberikan?

DEFINISI

Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat (*index drug*) akibat adanya obat lain (*precipitant drug*), makanan, atau minuman.



- Efek yang memang **dikehendaki** (*Desirable Drug Interaction*)
- Efek yang **tidak dikehendaki** (*Undesirable/Adverse Drug Interactions = ADIs*) → Efek toksik / unefektif

Desirable Drug Interaction



- *Pharmacoenhancement*
- Penambahan obat lain terkadang diperlukan untuk:
 - meningkatkan atau mempertahankan kadar plasma obat-obat tertentu
 - mengantisipasi atau mengantagonis efek obat yang berlebihan
 - mencegah perkembangan resistensi
 - meningkatkan kepatuhan
 - menurunkan biaya terapi

Undesirable Drug Interactions



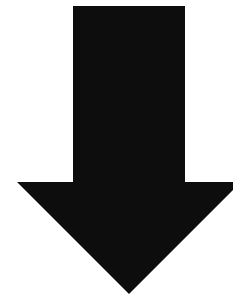
Interaksi obat yang tidak dikehendaki mempunyai implikasi klinis jika:

- (1) Obat indeks memiliki batas keamanan sempit;
- (2) Mulai kerja (*onset of action*) obat cepat, terjadi dalam waktu 24 jam;
- (3) Dampak ADIs bersifat serius atau berpotensi fatal dan mengancam kehidupan;

PENCAMPURAN BAHAN HERBAL DENGAN KIMIA OBAT



EFEK CEPAT



BAHAYA



Cek Produk BPOM

Badan Pengawas Obat dan Makanan RI

Rabu, 22 April 2020 -

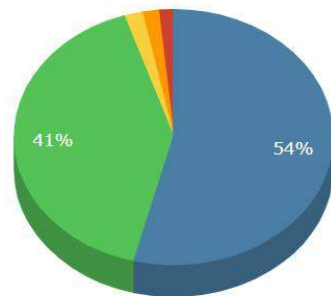
- Home
- Produk**
- Sarana
- Link

• Halaman Utama

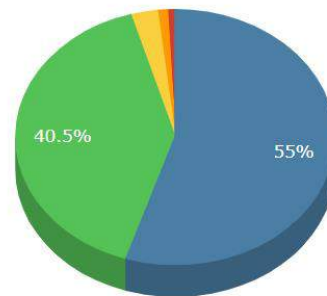
Cari Produk

Cari Berdasarkan Kata Kunci

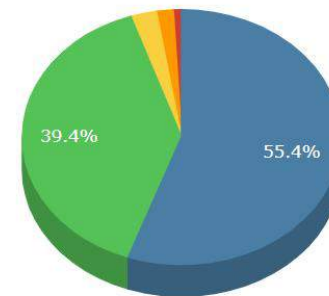
Statistik Produk Yang Mendapat Persetujuan Izin Edar



• Kosmetika	1207
• Makanan & Minuman	916
• Obat Tradisional	42
• Obat	37
• Suplemen Kesehatan	34



• Kosmetika	7385
• Makanan & Minuman	5444
• Obat	366
• Obat Tradisional	137
• Suplemen Kesehatan	104



• Kosmetika	24806
• Makanan & Minuman	17630
• Obat	1172
• Obat Tradisional	769
• Suplemen Kesehatan	372



Menurut temuan Badan POM, obat tradisional yang sering dicemari BKO umumnya adalah obat tradisional yang digunakan pada:

Klaim kegunaan Obat tradisional	BKO yang sering ditambahkan
Pegal linu / encok / rematik	: Fenilbutason, antalgin, diklofenak sodium, piroksikam, parasetamol, prednison, atau deksametason
Pelangsing	: Sibutramin hidroklorida
Peningkat stamina / obat kuat pria	: Sildenafil Sitrat
Kencing manis / diabetes	: Glibenklamid
Sesak nafas / asma	: Teofilin



Safety of herbal medicine in treatment of weight loss

Jamshid Najafian,¹ Morteza Abdar-Esfahani,² Morteza Arab-Momeni,³ and Afshan Akhavan-Tabib⁴

Discussion

Go to:

In MEDLINE database search we could find only one case report about severe dietary regimen and weight reduction that leads to sudden cardiac death, this case was a 16-year-old girl who had sudden cardiorespiratory arrest at school. She had attempted weight loss using a low-carbohydrate/high-protein, calorie-restricted dietary regimen.²

In our patient, severe dietary regimen was simultaneous with the use of a large amount of green tea, a herbal remedy that is relatively safe for weight loss and also for the heart.^{3,4}

In this case, two mechanisms could be proposed as the cause of long QT interval and ventricular fibrillation. First, severe diet caused magnesium deficiency that induced prolonged QT interval and increased the risk of ventricular arrhythmia. Second, the green tea that was used by this patient may have been mixed with other herbal substances that contained synephrine; this adrenergic component of drug increases sympathetic stimulation, which together with magnesium deficiency could have caused ventricular arrhythmia.

It must be considered that the patient had used a large amount of green tea that may have caused significant sympathetic stimulation enough to induce cardiac arrhythmia.

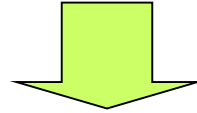
Use of herbal medicine for weight reduction is not always safe. Moreover, for some herbal medicine the risk is sufficient to shift the risk-benefit balance against the use that medicine.

Keywords: Herbal Medicine, Sudden Death, Complication, Obesity

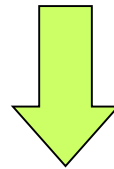
Introduction

Go to:

MINUM OBAT



→ MENJADI PARAH
→ MUNCULNYA GEJALA / TANDA-TANDA ANEH
→ MENDAPAT PENYAKIT LAIN

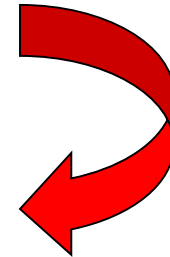


**Efek Samping Obat /
Adverse Drug Reaction**



TIPE 1

TIPE 2



TIPE 1 :

- **Memang efek dari obat - jamu / zat kimia (efek farmakologis)**
- **Sudah diketahui efek yang akan muncul**
- **Makin tinggi dosis makin nyata / berat ESOnya (*dose dependence*)**

TIPE 2:

- **Tidak terduga akan muncul, bukan efek farmakologis**
 - **Tidak tergantung dosis**
 - **Bentuk klinis spesifik**
 - **sering disebut: ALERGI.**
 - **Dapat fatal - syok anafilaksi**

BENTUK KLINIS EFEK SAMPING:



TIPE 1 : Sesuai efek farmakologis

misal : buah pala sebagai penghangat,
tapi dapat → ngantuk

Tergantung dosis : makin banyak → makin nyata efek sampingnya.

TIPE 2 : Bentuknya relatif tidak berubah ;

paling ringan → biduren (*urticaria*)

→ gangguan pencernaan (diare, melilit)

→ hidung bempet, sesak nafas (seperti asma), → Steven-Johnson's syndrom,

→ dapat meninggal.

Tidak tergantung dosis, sedikit atau banyak bentuk kelainannya sama.



Interaksi

Interaksi Farmasetik

Interaksi
Farmakokinetik

Interaksi
Farmakodinamik

INTERAKSI FARMASETIK

Interaksi secara kimia / farmasetis terjadi apabila :

secara fisik atau kimia suatu obat inkompatibel dengan obat lainnya → inaktivasi obat.

Interaksi Farmasetik



- inkompatibilitas farmasetik bersifat langsung dan dapat secara fisik atau kimiawi
 - terjadinya presipitasi, perubahan warna, tidak terdeteksi (invisible) → obat menjadi tidak aktif
 - fenitoin + larutan dextrosa 5% → presipitasi;
 - amfoterisin B + larutan NaCl fisiologik → presipitasi.



Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik



- Interaksi dalam proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) :
 - meningkatkan kadar plasma obat
 - menurunkan kadar plasma obat
- Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasikan (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas terapi

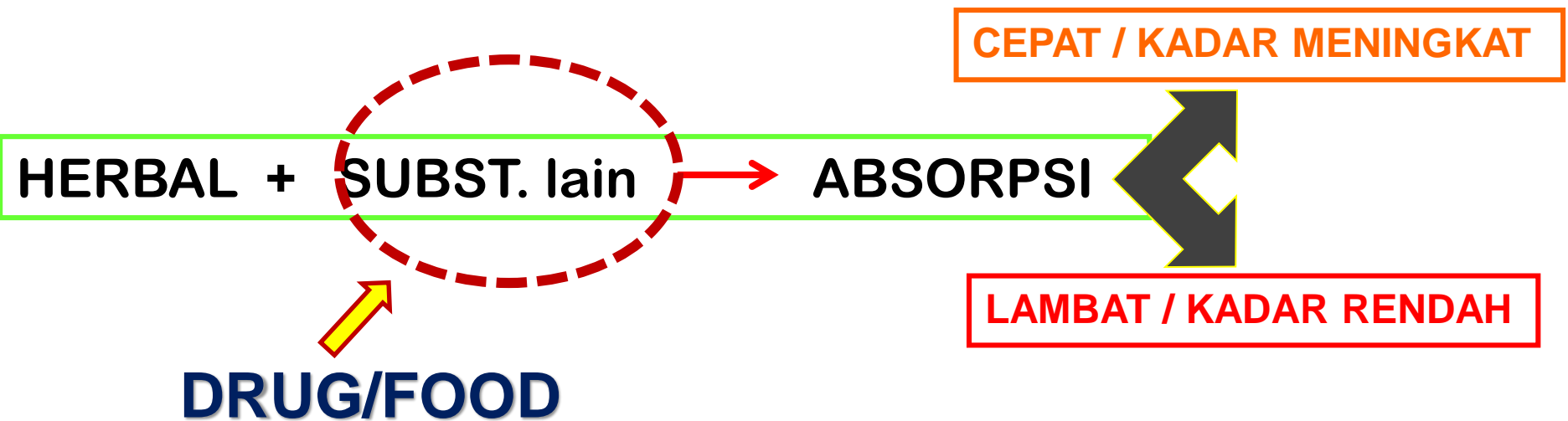
INTERAKSI PADA PROSES ABSORPSI



ABSORPSI

OBAT : FARMASETIKA : bentuk sediaan; dll.
FISIKOKIMIA : pH; kelarutan; dll.

PASIEN : tempat terjadinya absorpsi : luas;
vaskularisasi dll.





ABSORPSI CEPAT / KADAR MENINGKAT



MENGUNTUNGKAN : EFEK CEPAT TERLIHAT

MERUGIKAN : KADAR TINGGI DAPAT → TOKSIS

**ABSORPSI LAMBAT → KADAR DLM
DARAH (C_{max} , t_{max}) TURUN**

**MERUGIKAN : EFEK TIDAK TAMPAK
KEGAGALAN FARMAKOTERAPI**



Interaksi pada Absorpsi



(1) Kemampuan absorpsi

(-) The, jati belanda, kayu rapat → Tannin → melapisi mukosa lambung → absorpsi obat lain turun

(+) Sesquiterpene (minyak atsiri), Resin (temu2an), bromelin (nanas) → suspensi zat lain (obat) → lipofilik

(2) Mempercepat pengosongan lambung

Aloe vera dan Daun Senna → Antrakinon → laksatif → absorpsi obat lain menurun

Interaksi pada Absorpsi



(3) Penghambatan transport aktif gastrointestinal

Grapefruit juice (inhibitor protein transporter uptake pump) → menurunkan bioavailabilitas beta-bloker dan beberapa antihistamin (misalnya, fexofenadin)

(4) Adanya perubahan flora usus

Penggunaan antibiotika berspektrum luas yang mensupresi flora usus dapat menyebabkan menurunnya konversi obat menjadi komponen aktif

(5) Efek makanan

Penurunan absorpsi: penisilin, rifampisin, INH

Peningkatan absorpsi: HCT, fenitoin, nitrofurantoin, halofantrin, albendazol, mebendazol

Interaksi pada Distribusi



- Pergeseran ikatan protein plasma.
- Memiliki makna klinik jika:
 - 1) Zat indeks memiliki ikatan protein sebesar $>85\%$, volume distribusi (V_d) obat $< 0,15$ l/kg dan memiliki batas keamanan sempit;
 - (2) Zat presipitan berikatan dengan albumin pada tempat ikatan (*finding site*) yang sama dengan zat indeks

Interaksi pada Distribusi



- fenilbutazon dapat menggeser warfarin (ikatan protein 99%; $V_d = 0,14$ l/kg) sehingga kadar plasma warfarin bebas meningkat → efek samping perdarahan

Interaksi pada Metabolisme



Herbs → CYP450 System

- **Inducer**

- St. John's Wort
- Cruciferous
- Ginkgo
- Tea
- vegetables

- **Inhibitor**

- Horse chestnut
- Echinacea purpurea
- Common sage
- Grapefruit juice
- Red clover blossom
- Kava-kava root
- Feverfew herb
- Devil's claw root
- Peppermint oil
- Milk thistle (silymarin)

Efek → Meningkatkan / Menurunkan proses Metabolisme



Interaksi pada Metabolisme

(1) Penghambatan (inhibisi) metabolisme

– *Gingko Biloba* + Nifedipin → inhibisi CYP3A4 → serum nifedipin

↑

(2) Induksi metabolisme

– St. John.s Wort (*Hypericum perforatum*) + Digoxin (*Digitalis Lanata*) → Induksi P-glikoprotein → serum digoxin ↓

Interaksi pada Ekskresi



- Proses ekskresi melalui:
 - empedu dan sirkulasi enterohepatik → akibat kompetisi zat dan hasil metabolit zat pada sistem transport yang sama
 - sekresi tubulus ginjal → perubahan pH urin
- Probenesid + Penicillin → mengurangi kecepatan ekskresi penisilin → efektif dlm tx.UTI



Interaksi Farmakodinamik

INTERAKSI OBAT BERDASAR FARMAKODINAMIK



INTERAKSI OBAT YANG TERJADI PADA RESEPTOR

→ DAPAT PADA RESEPTOR **YANG SAMA**

→ DAPAT TERJADI PADA RESEPTOR **YANG BERBEDA**

HERBAL + SUBSTANSI LAIN (OBAT / MAKANAN)



INTERAKSI



**POTENSI
BERUBAH**

-additif : penambahan response
($1 + 1 = 2$)

-sinergis : penambahan response
melebihi
($1 + 1 = 3$)

-potensiasi : penambahan response
dari nol/kurang \rightarrow lebih.
($0 + 1 = 2$)

-antagonis : response saling
bertentangan
($1 + 1 = 0$)



EFEK KOMPLEMENTER



HERBA THYMI (*Thymus vulgaris*)

- Senyawa fenol : timol, karvakrol → Anti mikroba
- Minyak atsiri → Mukolitik/Pengencer dahak
- Flavon polimetoksi → Spasmolitik/Meredakan batuk



INTERAKSI FARMAKODINAMIK

R/ Kunyit + Bawang putih → menurunkan kolesterol

R/ Pare + Brotowali → menurunkan gula darah

R/Garlic + Warfarin → meningkatkan risiko perdarahan (efek negative)

R/ Antidepresant + Gingko / St.John's Wort → Serotonin syndrome (efek negative)

Efek: Additif

INTERAKSI FARMAKODINAMIK



R/ Seledri

Kumis kucing

- Seledri : Flavonoid Apiin dan Apigenin → **Vasodilator**
- Kumis kucing : Flavonoid polimetoksi : sinensetin, eupatorin; garam kalium; dan inositol → **Diuretika**

Efek : Sinergis (Supra-additif) → Penurunan tekanan darah



INTERAKSI FARMAKODINAMIK

R/- *Bupleurum falcatum* + Sedatif

Efek: Potensiasi → efek sedatif

R/Clavulanic acid (beta-lactamase inhibitor)+
Penicillin

**Efek: Potensiasi → menurunkan resistensi
penicillin**

INTERAKSI FARMAKODINAMIK



R/ Daun Senna

Daun Teh

- Daun Senna (*Cassia senna*) : Antrakinon Senosida → *Laksansia*
- Daun Teh (*Camellia sinensis*) : Tanin EGCG (Epi Gallo Catechin Gallate) → Konstipasi

Ramuan → **ANTAGONIS** → **Tidak efektif**

VARIABILITAS RESPONSE PASIEN



1. USIA : usia lanjut lebih peka terjadi reaksi interaksi
2. GENETIK : enzim tertentu terdapat pada gen tertentu
3. PENYAKIT : gagal ginjal, insufisiensi hepar dll.
4. KEBIASAAN (ALKOHOL / ROKOK).
5. DIET : makanan yang mengandung tyramine + MAOI → hipertensi
6. LINGKUNGAN : penggunaan pestisida → enzim metabolisme
7. Hal lain :
 - PASIEN DENGAN PENYAKIT AKUT
 - PASIEN dengan PENYAKIT YANG TIDAK STABIL
 - DRUG TREATMENT-DEPENDENCE PATIENT
 - Kelompok KHUSUS : IBU HAMIL & LAKTASI
NEONATUS & BALITA
USIA LANJUT
 - PASIEN DENGAN POLIFARMASI

Table 2: Herb-Drug Interactions of particular concern
 (N.B.This is not an exhaustive list. Many reactions are theoretical and have only been observed *in vitro*)^{1,4,5,6,9-15}

Drug or Drug Class	Herb(s)	Effect
Anaesthetics	Kava, Hawthorn, St John’s wort, Valerian	Excessive sedation, delayed emergence from anaesthesia
Opioid –analgesics	Valerian, Ginseng, St. John’s wort	Additive CNS depression Reduced analgesic effectiveness
Antidepressants	St John’s wort, Gingko	May increase serotonin levels. May lead to serotonin syndrome with other serotonergic agents
Antidiabetic agents	Garlic, Ginseng, Milkthistle, Damiana, Eucalyptus, Fenugreek, St. John’s wort	May cause hypoglycaemia
	Ephedra, Licorice	May cause hyperglycaemia
Anticonvulsants	Gingko, Ephedra, Evening primrose oil	May increase risk of seizures, decrease drug effect
Antihypertensives	Ephedra, Devil’s Claw, Guarana (caffeine), Licorice, Ginseng	May cause hypertension
	St. John’s wort	Reduced effectiveness of some anti-hypertensives
Benzodiazepines	Valerian, Kava, Hawthorn, Hops St. John’s wort	Excessive sedation Reduced effectiveness
Corticosteroids	Echinacea (<8wks use), Licorice	Immunostimulant effect of herb may offset immunosuppressant effect of corticosteroids.
	Echinacea (>8wks use)	May potentiate effect of immunosuppressant.

Immunosuppressants	Echinacea, Licorice	Immunostimulant effect of herb may offset immunosuppressant effects.
	St. John's wort	May reduce immunosuppressant levels
Digoxin	Licorice, Cascara, Senna, Aloe, Cassia	May cause hypokalemia (patient more vulnerable to digoxin toxicity)
	Ginseng	May cause falsely elevated digoxin levels
	St. John's wort	Decreases digoxin levels
Diuretics	Ginseng, Licorice	Decreases diuretic effects
Warfarin/anti-platelets/anticoagulants	Feverfew, Ginger, Ginkgo, Garlic, Saw palmetto, Guarana, Passiflora, Cat's claw, Cranberry, Evening primrose oil, Dandelion, Bilberry, Boldo	May increase anticoagulant effects of warfarin
	Ginseng, Green tea, St. John's wort, Chamomile	May decrease anticoagulant effect of warfarin

HIV medication	Garlic, St John's wort, Milkthistle, Ginkgo Ginseng, Echinacea - use only short-term	May decrease protease inhibitor concentrations, increase risk of antiretroviral resistance
NSAIDS	Garlic, Ginkgo, Feverfew	Increased risk of bleeding
Laxatives	Licorice, Senna, Cascara	Increased risk of hypokalaemia
Oral Contraceptives	Licorice	Increased risk of fluid retention, hypertension
	Ginseng	Additive estrogenic effects
Proton-pump inhibitors	Cranberry, Ginkgo, St John's wort	Reduced effectiveness of PPIs
Antibiotics	Dandelion, Fennel	Decreased effectiveness of Fluoroquinolones
	Cinnamon	Decreased effectiveness of Tetracyclines Increased risk of phototoxicity with tetracyclines
	St John's wort	

Table 6 | Some examples of pharmacodynamic interactions between herbal products and conventional drugs.

Medicinal plant	Major active ingredients	Indications	Mechanism of action	Drug candidates for potential interactions
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Anthocyanins, flavonoids	Antioxidant	VKORC1* genotype dependent interaction	Warfarin
<i>Ternstroemia pringlei</i>	Essential oils: monoterpenes	Sedative	Sedative synergy	Sedatives, hypnotics
<i>Aspilia africana</i>	Alkaloids, tannins	Malaria	Antagonism	Artemisinin, chloroquine
<i>Digitalis lanata</i> (Grecian foxglove, wooly foxglove)	Acetyldigoxin, digitalin, digoxin, digitoxin, gitalin, lanatosides	Cardiotonic	Positive inotrope	Cardiovascular drugs
<i>Anabasis sphylla</i>	Anabasine	Skeletal muscle relaxant	Nicotinic receptor agonist which at high doses produces a depolarizing block of nerve transmission	Muscle relaxants
<i>Anisodus tanguticus</i>	Anisodine, Anisodamine	Used in treating acute circulatory shock in China	Anticholinergic	Cholinomimetics
<i>Adonis vernalis</i> (pheasant's eye, red chamomile)	Adoniside	Cardiotonic	Cardiostimulant	Cardiovascular drugs
<i>Areca catechu</i> (Betel nut)	Arecoline	Relaxing drug	Direct acting cholinergic agonist	Cholinergic agents, CNS drugs
<i>Peumus boldus</i> (Boldo)	Boldine	Indigestion, constipation, hepatic disorders	Diuretic, cholaretic, cholagogue	Diuretics, laxatives
<i>Rhamnus purshiana</i> (Cascara)	Anthracene glycosides	laxative	Increasing GIT motility	Orally administered drugs
<i>Larrea tridentata</i> (Chaparral)	Lignans, flavonoids, volatile oils, amino acids	RTI, chicken pox, TB, STI, pain, TB, weight loss	Estrogenic activity, hepatotoxicity	Steroids
<i>Lyceum barbarum</i> (Chinese wolfberry)	Glycoproteins, polysaccharides, vitamin C	Energy replenishing agent, diabetes, liver, and kidney diseases	Hypoglycemic, immunostimulants	Hypoglycemic agents, immunosuppressants

SARAN



1. Berikan jumlah obat sesedikit mungkin pada tiap-tiap penderita, termasuk pemberian obat-obat OTC, dan obat-obat herbal
2. Perhatikan kondisi pasien terutama pada pasien usia lanjut, pasien dengan penyakit yang sangat berat, pasien dengan adanya disfungsi hati atau ginjal
3. Berhati-hati jika menggunakan obat-obat dengan batas keamanan sempit

SARAN



4. Berikan jeda waktu jika akan mengkonsumsi obat herbal dengan obat konvensional
5. Melakukan monitoring terhadap kejadian interaksi (misal, terhadap tanda, gejala, uji laboratorik) sehingga dapat cepat terdeteksi dan diambil tindakan yang memadai
6. Minum obat dengan air tawar tidak dengan sari buah/jus, teh, susu.