

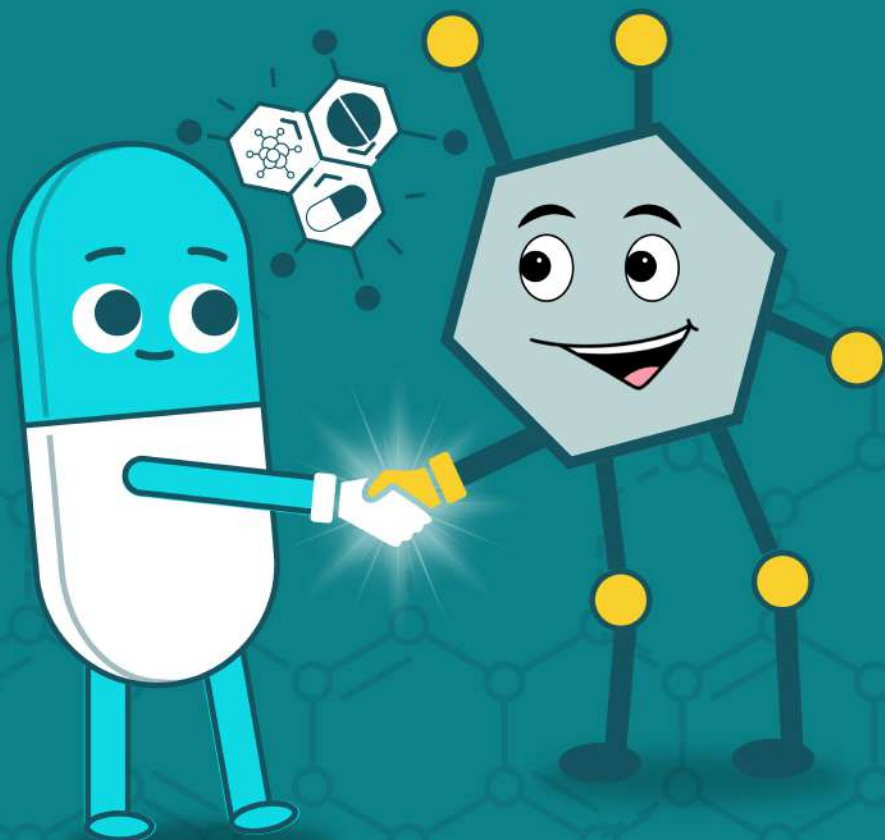
Editor :
Faizatul Fitria, S.Si., M.Si.



FUTURE SCIENCE

INTERAKSI OBAT DALAM PERSPEKTIF KIMIA

Eldiza Puji Rahmi | Erfan Tri Prasongko | Aurelia Da Silva Sequeira Fraga
Moh. Firmansah | Intan Kusuma Dewi | Godeliva Adriani Hendra
Maria Malida Vernandes | Sasadara | Dewi Ramdani
Annisa Farida Muti | I Gusti Agung Ayu Kartika | Zimon Pereiz
Esti Ambar Widyaningrum | Loso Judijanto



INTERAKSI OBAT DALAM PERSPEKTIF KIMIA

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. Penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

INTERAKSI OBAT DALAM PERSPEKTIF KIMIA

Penulis:

Eldiza Puji Rahmi
Erfan Tri Prasongko
Aurelia Da Silva Sequeira Fraga
Moh. Firmansah
Intan Kusuma Dewi
Godeliva Adriani Hendra
Maria Malida Vernandes Sasadara
Dewi Ramdani
Annisa Farida Muti
I Gusti Agung Ayu Kartika
Zimon Pereiz
Esti Ambar Widyaningrum
Loso Judijanto

Editor:

Faizatul Fitria, S.Si., M.Si.



INTERAKSI OBAT DALAM PERSPEKTIF KIMIA

Penulis:

Eldiza Puji Rahmi
Erfan Tri Prasongko
Aurelia Da Silva Sequeira Fraga
Moh. Firmansah
Intan Kusuma Dewi
Godeliva Adriani Hendra
Maria Malida Vernandes Sasadara
Dewi Ramdani
Annisa Farida Muti
I Gusti Agung Ayu Kartika
Zimon Pereiz
Esti Ambar Widyaningrum
Loso Judijanto

Editor: Faizatul Fitria, S.Si., M.Si.

Desain Cover: Nada Kurnia, S.I.Kom.

Tata Letak: Samuel, S.Kom.

Ukuran: A5 Unesco (15,5 x 23 cm)

Halaman: x, 289

e-ISBN: 978-634-7216-51-9

Terbit Pada: Juli 2025

Hak Cipta 2025, Pada Penulis

Isi diluar tanggung jawab percetakan

Copyright © 2025 by Future Science Publisher

All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

**PENERBIT FUTURE SCIENCE
(CV. FUTURE SCIENCE)**

Anggota IKAPI (348/JTI/2022)

Jl. Terusan Surabaya Gang 1 A No. 71 RT 002 RW 005, Kel. Sumbersari, Kcc. Lowokwaru, Kota
Malang, Provinsi Jawa Timur.
www.futuresciencepress.com

KATA PENGANTAR

Perkembangan ilmu farmasi dan kimia telah membawa pemahaman yang lebih mendalam tentang bagaimana obat berinteraksi di dalam tubuh. Interaksi obat dapat mempengaruhi efektivitas terapi serta menimbulkan risiko yang perlu diantisipasi oleh tenaga kesehatan dan peneliti. Buku ini hadir untuk menjelaskan konsep interaksi obat dari sudut pandang kimia, membantu pembaca memahami mekanisme yang terjadi di tingkat molekuler, serta memberikan wawasan tentang cara mengoptimalkan penggunaan obat secara aman dan efektif.

Dalam buku ini, berbagai aspek interaksi obat dibahas secara sistematis, mulai dari reaksi kimia yang terjadi dalam tubuh hingga faktor-faktor eksternal yang dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas obat. Harapan kami, buku ini dapat menjadi referensi bermanfaat bagi mahasiswa, akademisi, dan praktisi yang berkecimpung dalam dunia farmasi dan kimia.

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat dan wawasan yang luas bagi pembaca.

Malang, Juni 2025

Editor

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vi
BAB 1 PENGANTAR INTERAKSI KIMIA OBAT.....	1
Eldiza Puji Rahmi	1
A. PENDAHULUAN	1
B. MENGAPA INTERAKSI KIMIA OBAT PENTING?	2
C. DAMPAK KLINIS INTERAKSI OBAT	3
D. DASAR-DASAR KIMIA YANG MENDASARI INTERAKSI OBAT.....	5
E. KESIMPULAN	7
BAB 2 DASAR-DASAR FARMAKOKINETIKA	13
Erfan Tri Prasongko	13
A. PENDAHULUAN	13
B. GAMBARAN UMUM FARMAKOKINETIK	14
C. KESIMPULAN	26
BAB 3 FARMAKODINAMIKA: MEKANISME AKSI OBAT....	29
Aurelia Da Silva Sequeira Fraga.....	29
A. PENDAHULUAN	29
B. RESEPTOR.....	31
C. ENZIM	36
D. KANAL ION.....	38
E. TRANSPORTER (MOLEKUL PEMBAWA).....	41
F. KESIMPULAN	43

BAB 4	INTERAKSI OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA.....	49
	Moh. Firmansah	49
A.	PENDAHULUAN	49
B.	KONSEP DASAR INTERAKSI OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA	50
C.	JENIS-JENIS PROTEIN PLASMA YANG BERPERAN DALAM IKATAN OBAT.....	52
D.	MEKANISME IKATAN OBAT DENGAN PROTEIN	54
E.	FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI IKATAN OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA.....	57
F.	DAMPAK KLINIS DAN FARMAKOLOGIS DARI INTERAKSI OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA.....	59
G.	INTERAKSI OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA PADA KONDISI PATOFISIOLOGIS	62
H.	STUDI KASUS DAN APLIKASI KLINIS.....	64
I.	KESIMPULAN.....	67
BAB 5	INTERAKSI OBAT DI TINGKAT SELULER	77
	Intan Kusuma Dewi	77
A.	PENDAHULUAN	77
B.	STRUKTUR SEL DAN TITIK INTERAKSI OBAT	79
C.	INTERAKSI OBAT PADA MEMBRAN SEL	80
D.	INTERAKSI OBAT DENGAN RESEPTOR MEMBRAN	84
E.	INTERAKSI PADA INTRASELULER.....	90
F.	INTERAKSI OBAT DI INTI SEL	94
G.	KESIMPULAN.....	96
BAB 6	INTERAKSI OBAT DENGAN ENZIM	105
	Godeliva Adriani Hendra.....	105

A.	PENDAHULUAN	105
B.	KINETIKA MICHAELIS-MENTEN.....	106
C.	PENGHAMBATAN SITOKROM P450 “LANGSUNG” 110	
D.	METABOLISME YANG BURUK dan EKSTENSIF.....	111
E.	PROSEDUR UNTUK STUDI INDUKSI IN VITRO PADA HEPATOSIT MANUSIA YANG BARU DIISOLASI	112
F.	KESIMPULAN.....	116
BAB 7	INTERAKSI OBAT DENGAN DNA DAN RNA	121
	Maria Malida Vernandes Sasadara.....	121
A.	PENDAHULUAN	121
B.	INTERKALASI	122
C.	PENGHAMBATAN TOPOISOMERASE	125
D.	DNA ALKILASI & CROSS-LINKING.....	129
E.	KESIMPULAN.....	134
BAB 8	INTERAKSI OBAT ANTAR OBAT	139
	Dewi Ramdani.....	139
A.	PENDAHULUAN	139
B.	PRINSIP DASAR INTERAKSI OBAT DALAM PERSPEKTIF KIMIA.....	141
C.	KLASIFIKASI INTERAKSI OBAT	143
D.	INTERAKSI ANTAR OBAT DAN PENGELOLAANNYA.....	151
E.	PROSPEK PENELITIAN DAN TANTANGAN DALAM STUDI INTERAKSI OBAT DALAM PERSPEKTIF KIMIA.....	155
F.	KESIMPULAN.....	156

BAB 9	INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN	161
	Annisa Farida Muti	161
A.	PENDAHULUAN	161
B.	DEFINISI INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN	162
C.	INTERAKSI FARMAKOKINETIKA ANTARA OBAT DAN MAKANAN	164
D.	INTERAKSI FARMAKODINAMIKA ANTARA OBAT DAN MAKANAN	178
E.	INTERAKSI PADA JENIS MAKANAN SPESIFIK	180
F.	PERAN APOTEKER DALAM PENCEGAHAN INTERAKSI OBAT- MAKANAN	193
G.	KESIMPULAN.....	198
BAB 10	INTERAKSI OBAT DENGAN PRODUK HERBAL	207
	I Gusti Agung Ayu Kartika.....	207
A.	PENDAHULUAN	207
B.	KONSEP INTERAKSI OBAT DAN HERBAL	208
C.	MEKANISME INTERAKSI OBAT-HERBAL	210
D.	CONTOH INTERAKSI OBAT-HERBAL.....	212
E.	SUMBER LITERATUR INTERAKSI OBAT KONVENSIONAL DAN HERBAL	214
F.	FAKTOR YANG MEMPENGARUHI INTERAKSI OBAT- HERBAL	222
G.	KESIMPULAN.....	225
BAB 11	METODE ANALISIS INTERAKSI OBAT	229
	Zimon Pereiz.....	229
A.	PENDAHULUAN	229
B.	STUDI LITERATUR DAN BASIS DATA OBAT.....	230

C.	SIMULASI FARMAKOKINETIK DAN FARMAKODINAMIK	232
D.	STUDI EKSPERIMENTAL (IN VITRO DAN IN VIVO).....	234
E.	STUDI KLINIS.....	236
F.	METODE BIOINFORMATIKA	237
G.	ANALISIS RETROSPEKTIF DATA PASIEN.....	239
H.	PEMANTAUAN DAN PELAPORAN EFEK SAMPING.....	241
I.	KESIMPULAN.....	242
BAB 12	INTERAKSI OBAT DALAM PENGobatan KOMBINASI	247
	Esti Ambar Widyaningrum	247
A.	PENDAHULUAN	247
B.	PERTIMBANGAN DALAM PEMBERIAN PENGobatan KOMBINASI	249
C.	RISIKO DAN DAMPAK INTERAKSI OBAT PADA PENGobatan KOMBINASI	253
D.	STRATEGI IDENTIFIKASI DAN PENCEGAHAN INTERAKSI OBAT	257
E.	KESIMPULAN	260
BAB 13	Dampak Interaksi Obat pada Pengembangan Obat Baru ..	265
	Loso Judijanto	265
A.	PENDAHULUAN	265
B.	DAMPAK INTERAKSI OBAT PADA BERBAGAI TAHAP PENGEMBANGAN OBAT	271
C.	STRATEGI MENGATASI DAMPAK INTERAKSI OBAT DALAM PENGEMBANGAN OBAT BARU.....	279
D.	KESIMPULAN	285

BAB 1

PENGANTAR INTERAKSI KIMIA OBAT

Eldiza Puji Rahmi

Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta Selatan

E-mail: eldizapr@upnvj.ac.id

A. PENDAHULUAN

Obat-obatan modern telah merevolusi pengobatan penyakit, tetapi potensi interaksinya—baik dengan senyawa lain maupun sistem biologis—sering kali menjadi bumerang yang mengancam keselamatan pasien. Interaksi kimia obat tidak hanya sekadar fenomena laboratorium; ia adalah persimpangan kompleks antara kimia, biologi, dan klinik yang menentukan keberhasilan atau kegagalan terapi. Setiap tahun, 6–7% pasien rawat inap mengalami reaksi merugikan akibat interaksi obat, dengan 20% kasus bersifat serius hingga fatal (Le Louët & Pitts, 2023). Di balik angka ini, tersembunyi cerita tentang bagaimana ikatan hidrogen, gaya van der Waals, atau reaksi oksidasi-enzimatik mengubah molekul penyembuh menjadi ancaman.

Interaksi obat dapat terjadi pada berbagai tahap: mulai dari formulasi sediaan (misalnya, ketidakstabilan obat dalam larutan infus), absorpsi di saluran cerna (pengaruh pH atau pengikatan oleh mineral), hingga metabolisme di hati (induksi atau inhibisi enzim CYP450). Sebagai contoh, kombinasi klaritromisin (antibiotik) dengan simvastatin (statin) dapat menghambat metabolisme simvastatin melalui CYP3A4, menyebabkan peningkatan kadar statin dalam darah hingga memicu rabdomiolisis—kerusakan otot yang mengancam jiwa (Rowan et al., 2012; Ward et al., 2019). Kasus seperti ini menunjukkan bahwa pemahaman mendalam tentang kimia interaksi obat

bukan lagi pilihan, melainkan keharusan bagi tenaga kesehatan dan ilmuwan.

Perkembangan terbaru di bidang farmasi juga memperkenalkan tantangan baru. Obat-obat biologis seperti antibodi monoklonal (misalnya, adalimumab) atau terapi gen memerlukan pendekatan berbeda dalam menilai interaksinya karena melibatkan mekanisme imunologis dan sinyal seluler yang rumit (Armanious & Vender, 2021). Di sisi lain, kemajuan teknologi seperti pemodelan *in silico* dan kecerdasan artifisial (AI) kini memungkinkan prediksi interaksi obat dengan akurasi tinggi sebelum uji klinis (Vo et al., 2022). Namun, tanpa fondasi kimia yang kuat, alat-alat canggih ini tidak dapat dimanfaatkan secara optimal.

Buku ini hadir untuk menjembatani kesenjangan antara teori kimia dan aplikasi klinis. Dengan pendekatan berbasis mekanisme molekuler, setiap bab akan menguraikan interaksi obat melalui prinsip-prinsip kimia yang terukur, dilengkapi studi kasus terkini dan analisis data *real-world*. Tujuannya adalah membekali pembaca—baik farmasis, dokter, peneliti, atau bahkan pasien yang melek kesehatan—dengan pengetahuan untuk mengantisipasi dan memitigasi risiko interaksi obat.

B. MENGAPA INTERAKSI KIMIA OBAT PENTING?

Interaksi kimia obat bukan sekadar konsep teoritis—ia memiliki konsekuensi nyata yang memengaruhi keselamatan pasien, efektivitas terapi, dan beban ekonomi sistem kesehatan. Data dari U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) menunjukkan bahwa 39% laporan efek samping obat yang serius berkaitan dengan interaksi obat, dengan 4% di antaranya mengakibatkan kematian (FDA, 2022). Di Eropa, studi kohort retrospektif pada 2,3 juta pasien menemukan bahwa 15% kasus gagal ginjal akut dan 12% perdarahan gastrointestinal dipicu oleh interaksi obat yang dapat dicegah (Dechanont et al., 2021).

DAFTAR PUSTAKA

- Armanious, M., & Vender, R. (2021). A Review of Drug-Drug Interactions for Biologic Drugs Used in the Treatment of Psoriasis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 25(1), 38–44. <https://doi.org/10.1177/1203475420952423>
- Brewer, C. T., Yang, L., Edwards, A., Lu, Y., Low, J., Wu, J., Lee, R. E., & Chen, T. (2019). The Isoniazid Metabolites Hydrazine and Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone Modulate Heme Biosynthesis. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 168(1), 209–224. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy294>
- Carbonell, T., & Freire, E. (2005). Binding Thermodynamics of Statins to HMG-CoA Reductase. *Biochemistry*, 44(35), 11741–11748. <https://doi.org/10.1021/bi050905v>
- Epold, I., Trapido, M., & Dulova, N. (2015). Degradation of levofloxacin in aqueous solutions by Fenton, ferrous ion-activated persulfate and combined Fenton/persulfate systems. *Chemical Engineering Journal*, 279, 452–462. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.05.054>
- Ferreira, M., & Gameiro, P. (2021). Fluoroquinolone-Transition Metal Complexes: A Strategy to Overcome Bacterial Resistance. *Microorganisms*, 9(7), 1506. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071506>
- Fong, C. W. (2014). Statins in therapy: Understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 661–674. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.037>
- Geng, K., Shen, C., Wang, X., Wang, X., Shao, W., Wang, W., Chen, T., Sun, H., & Xie, H. (2024). A physiologically-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling

- approach for drug-drug-gene interaction evaluation of S-warfarin with fluconazole. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 13(5), 853–869. <https://doi.org/10.1002/psp4.13123>
- Hakkarainen, K. M., Hedna, K., Petzold, M., & Hägg, S. (2012). Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 7(3), e33236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033236>
- Jiang, H., Lin, Y., Ren, W., Fang, Z., Liu, Y., Tan, X., Lv, X., & Zhang, N. (2022). Adverse drug reactions and correlations with drug–drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 923939. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.923939>
- Kragh-Hansen, U., Galliano, M., & Minchiotti, L. (2017). Clinical, Genetic, and Protein Structural Aspects of Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia and Hypertriiodothyroninemia. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 297. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00297>
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6), a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- Le Louët, H., & Pitts, P. J. (2023). Twenty-First Century Global ADR Management: A Need for Clarification, Redesign, and Coordinated Action. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 57(1), 100–103. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00443-8>
- Li, J., Chiew, A. L., Isbister, G. K., & Duffull, S. B. (2021). Sulfate conjugation may be the key to hepatotoxicity in paracetamol overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(5), 2392–2396. <https://doi.org/10.1111/bcp.14642>

- Liu, H., Lu, M., Hu, J., Fu, G., Feng, Q., Sun, S., & Chen, C. (2023). Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management, Volume 19*, 503–523. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S414460>
- Patel, A. M., Shariff, S., Bailey, D. G., Juurlink, D. N., Gandhi, S., Mamdani, M., Gomes, T., Fleet, J., Hwang, Y. J., & Garg, A. X. (2013). Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription: A Population-Based Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 158(12), 869–876. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004>
- Petitpas, I., Bhattacharya, A. A., Twine, S., East, M., & Curry, S. (2001). Crystal Structure Analysis of Warfarin Binding to Human Serum Albumin. *Journal of Biological Chemistry*, 276(25), 22804–22809. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100575200>
- Rahma, N., Andayani, T. M., & Nurrochmad, A. (2021). Risiko Kejadian Perdarahan Pasca Rawat Inap pada Penggunaan Bersama Warfarin dan Antibiotik. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2), 164. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.2.164-173.2021>
- Rotundo, L., & Pyrsopoulos, N. (2020). Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World Journal of Hepatology*, 12(4), 125–136. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i4.125>
- Rowan, C. G., Brunelli, S. M., Munson, J., Flory, J., Reese, P. P., Hennessy, S., Lewis, J., Mines, D., Barrett, J. S., Bilker, W., & Strom, B. L. (2012). Clinical importance of the drug interaction between statins and CYP3A4 inhibitors: A retrospective cohort study in The Health Improvement Network. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 21(5), 494–506. <https://doi.org/10.1002/pds.3199>

- Stevens, P. E., Ahmed, S. B., Carrero, J. J., Foster, B., Francis, A., Hall, R. K., Herrington, W. G., Hill, G., Inker, L. A., Kazancioğlu, R., Lamb, E., Lin, P., Madero, M., McIntyre, N., Morrow, K., Roberts, G., Sabanayagam, D., Schaeffner, E., Shlipak, M., ... Levin, A. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 105(4), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Uivarosi, V. (2013). Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update. *Molecules*, 18(9), 11153–11197. <https://doi.org/10.3390/molecules180911153>
- Vo, T. H., Nguyen, N. T. K., Kha, Q. H., & Le, N. Q. K. (2022). On the road to explainable AI in drug-drug interactions prediction: A systematic review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 2112–2123. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.04.021>
- Walden, D. M., Khotimchenko, M., Hou, H., Chakravarty, K., & Varshney, J. (2021). Effects of Magnesium, Calcium, and Aluminum Chelation on Fluoroquinolone Absorption Rate and Bioavailability: A Computational Study. *Pharmaceutics*, 13(5), 594. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050594>
- Ward, N. C., Watts, G. F., & Eckel, R. H. (2019). Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circulation Research*, 124(2), 328–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
- Watanabe, J. H., McInnis, T., & Hirsch, J. D. (2018). Cost of Prescription Drug–Related Morbidity and Mortality. *Annals of Pharmacotherapy*, 52(9), 829–837. <https://doi.org/10.1177/1060028018765159>
- Williams, J. S., & Egede, L. E. (2016). The Association Between Multimorbidity and Quality of Life, Health Status and Functional Disability. *The American Journal of the*

Medical Sciences, 352(1), 45–52.

<https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.03.004>

Yuan, L., & Kaplowitz, N. (2013). Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clinics in Liver Disease*, 17(4), 507–518, vii.

<https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.002>

PROFIL PENULIS



apt. Eldiza Puji Rahmi, M.Sc

Lahir pada tahun 1989, di Sungai Penuh, Jambi. Penulis menyelesaikan Pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Sumatera Utara Medan pada tahun 2011 dan melanjutkan Pendidikan Profesi Apoteker di di tempat yang sama pada tahun 2012. Selanjutnya menyelesaikan Program *Master of Science di Faculty of Pharmacy*, Universiti Kebangsaan Malaysia.

Penulis mengajar sejak tahun 2019 hingga sekarang di Program Studi Farmasi Program Sarjana, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Penulis juga aktif dalam kegiatan kefarmasian dan penelitian di bidang farmakologi bahan alam serta penulisan artikel ilmiah baik nasional maupun internasional.

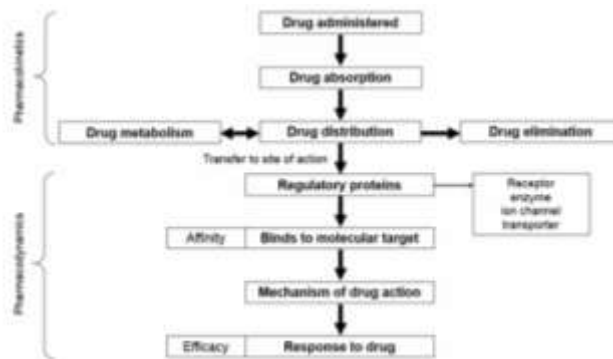
BAB 2

DASAR-DASAR FARMAKOKINETIKA

Erfan Tri Prasongko
Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri
E-mail: erfan.triprasongko@iik.ac.id

A. PENDAHULUAN

Farmakokinetika merupakan salah satu cabang dari ilmu farmakologi, dimana seperti diketahui bahwa pada ilmu farmakologi merupakan studi yang mempelajari tentang aksi serta efek obat pada suatu sistem hidup serta interaksi obat dengan sistem hidup. Farmakologi dibagi menjadi 2 (dua), yaitu farmakodinamika dan farmakokinetika (Currie, 2018). Hubungan antara farmakokinetika dengan farmakodinamika dapat dilihat pada Gambar 2.1.



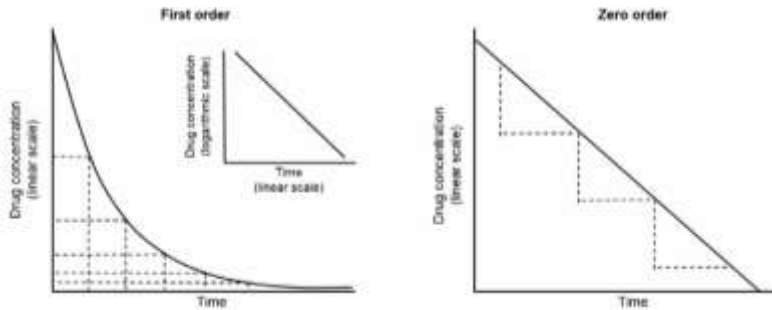
Sumber: Currie, 2018

Gambar 2.1. Representasi Skema Hubungan antara
Farmakokinetika dan Farmakodinamika

B. GAMBARAN UMUM FARMAKOKINETIK

Prinsip farmakokinetik tercermin dari filosofi Paracelsus seorang alkemis pada abad pertengahan yang menyebutkan bahwa "hanya dosis yang membuat sesuatu menjadi racun" (Currie, 2018). Manfaat terapeutik akan diperoleh jika konsentrasi obat dalam rentang tertentu; di bawah rentang tersebut tidak ada manfaat terapeutik dan di atasnya akan menimbulkan efek berbahaya (keracunan). Rentang terapeutik yang sempit dari beberapa obat akan menghasilkan variasi kecil dalam konsentrasi darah untuk menyebabkan keracunan (atau tidak ada efek). Kunci untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam rentang terapeutik adalah bioavailabilitas, dan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas adalah aspek penting dalam farmakokinetik. Farmakokinetik memberikan wawasan yang berharga tentang perilaku biologis dari obat intervensi dan obat tambahan untuk pasien (Delafuente, 2008). Terdapat berbagai mekanisme obat untuk dapat diangkut melintasi membran biologis, antara lain (Waller et al., 2006):

- Difusi pasif (sederhana) memerlukan tingkat kelarutan lipid untuk melewati lapisan bilayer fosfolipid dan bergerak mengikuti gradien konsentrasi hingga mencapai kesetimbangan.
- Difusi terfasilitasi tidak memerlukan energi dan tidak dapat bergerak melawan gradien konsentrasi, tetapi obat tersebut cukup mirip dengan ligan alami untuk mengikat molekul pembawa makromolekul dan melintasi membrane,
- Transport aktif juga memanfaatkan kemiripan obat dengan ligan alami yang memungkinkan obat untuk mengikat molekul pembawa makromolekul, namun proses ini menggunakan energi untuk mengangkut obat melawan gradien konsentrasi
- Mekanisme transportasi lain yang dimediasi pembawa yang bersifat non-spesifik untuk obat, misalnya P-glikoprotein



Gambar 2.5.

Representasi skematik dari eliminasi orde pertama dan orde nol

C. KESIMPULAN

Farmakokinetika adalah studi tentang bagaimana tubuh memengaruhi obat, dan konsep-konsep ini juga berlaku pada prinsip-prinsip radiofarmaka. Farmakokinetika memberikan wawasan penting mengenai perilaku obat intervensi maupun tambahan pada pasien kedokteran nuklir. Prinsip-prinsip ini menyediakan alat untuk memecahkan masalah baik secara praktis maupun kuantitatif. Artikel ini melengkapi pemahaman dasar tentang farmakologi yang akan dijelaskan lebih lanjut sesuai dengan aplikasi spesifik pada artikel-artikel berikutnya dalam seri ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Currie, G 2018, Pharmacology part 1: introduction to pharmacodynamics, Journal of Nuclear Medicine Technology, in press.
- Currie, G, Wheat, J, Wang, L & Kiat, H 2011, Pharmacology in nuclear cardiology, Nuclear Medicine Communication, vol. 32, no. 7, pp. 617-627
- Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. Consult Pharm 2008; 23: 324-334

Golan, DE, Tashjian, AH, Armstrong, EJ & Armstrong, AW 2012, Principles of pharmacology; the pathophysiologic basis of drug therapy, 3rd edn, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia

Waller, D, Renwick, A & Hillier, K 2006, Medical pharmacology and therapeutics, 2nd edn, Elsevier, London

PROFIL PENULIS



apt. Erfan Tri Prasongko, M. Farm.

Penulis dilahirkan di Kediri, Jawa Timur pada tanggal 10 April 1991. Lulus Sarjana Farmasi pada tahun 2013 di Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri pada tahun 2013. Pendidikan Profesi Apoteker ditempuh di Universitas Setia Budi Surakarta dan lulus pada tahun 2015. Pendidikan S2 Ilmu Farmasi diselesaikan di Program Pascasarjana Universitas Surabaya pada tahun 2020. Saat ini mengabdikan dan berkarya di Fakultas Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri. Mata ajar yang diampu, antara lain Teknologi dan Formulasi Sediaan Solida, Praktikum Teknologi dan Formulasi Sediaan Semisolid dan Likuida, Praktikum Farmasi Fisik, dan Praktikum Farmasetika.

BAB 3

FARMAKODINAMIKA: MEKANISME AKSI OBAT

Aurelia Da Silva Sequeira Fraga
Universitas Citra Bangsa, Kota Kupang
E-mail: revafraga@gmail.com

A. PENDAHULUAN

Pada era yang semakin modern ini kebutuhan terkait obat semakin meningkat dengan terjadinya peningkatan jumlah penyakit baik menular maupun tidak menular yang disebabkan oleh berbagai faktor antara lain genetik, lingkungan dan gaya hidup. Penanganan pada penyakit- penyakit tersebut dapat dilakukan dengan pemberian obat yang sesuai untuk tujuan pencegahan maupun preventif agar tidak terjadi peningkatan angka morbiditas dan mortalitas yang dapat mempengaruhi kualitas hidup. Obat didefinisikan sebagai produk obat jadi dan produk biologi, yang merupakan bahan atau paduan bahan digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia (BPOM RI, 2021). Dengan kata lain, obat merupakan zat atau zat kimia tertentu yang terdiri dari satu atau lebih obat yang diberikan untuk menghasilkan efek teraupetik ketika dimasukkan ke dalam tubuh dengan tujuan untuk pengobatan atau pencegahan penyakit atau gejala tertentu. Dalam dunia farmasi terdapat bidang ilmu yang mempelajari tentang bagaimana efek biokimia, fisiologi dan cara obat untuk bekerja di dalam tubuh setelah obat mengalami proses farmakokinetika terkait Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi yaitu farmakodinamika. Farmakodinamika akan mempelajari terkait mekanisme kerja

obat yang akan menghasilkan efek terapeutik atau efek toksik (Mayangsari et al., 2017; Fahma et al., 2024).

Farmakodinamika mengacu pada efek biokimia dan fisiologis suatu obat, khususnya yang terkait dengan mekanisme kerja. Mekanisme tersebut terjadi ketika obat terikat pada reseptor yang terdapat di membran sel jaringan maupun dalam cairan tubuh khususnya intraseluler. Prinsip farmakodinamik membentuk dasar bagi semua efek obat, yaitu menggambarkan hubungan obat dengan target biologis (reseptor) dan juga mekanisme yang digunakan obat untuk mengubah target sehingga menimbulkan respons fisiologis termasuk jangka waktu dan intensitas efek terapeutik dan efek samping (Maxwell, 2020). Ada dua parameter yang menggambarkan aksi semua obat yaitu efikasi dan potensi. Efikasi mengacu pada efek maksimal (E_{max}) yang dapat dihasilkan suatu obat setelah obat terikat. Peningkatan dosis tidak akan menghasilkan besarnya efek yang lebih besar. Potensi berkaitan dengan jumlah dosis obat yang dibutuhkan untuk mencapai efek maksimum. Pada pengukuran dosis dan respon, efek yang umum digunakan adalah 50% dari efek maksimal sehingga kadar atau dosis obat yang dapat menyebabkan efek 50% disebut *Effective Concentration 50* (EC50) atau *Effective Dose 50* (ED50). Potensi berkaitan dengan EC50 atau ED50 suatu obat untuk menghasilkan efek maksimum yang diperlukan (D'Arqom et al., 2022). Obat dengan potensi tinggi membutuhkan dosis yang lebih kecil untuk mencapai efek yang sama dibandingkan dengan obat dengan potensi rendah. Semakin kecil EC50 maka obat tersebut makin poten dan semakin besar efek yang dihasilkan maka efikasi obat tersebut akan semakin besar. Kedua parameter ini membantu membandingkan dan memilih obat untuk situasi klinis tertentu (Cross & Plunkett, 2014; Fithria et al., 2024)

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, S., Widiastuty, R. R., Rifda El Mahroos, A., Fahira, M. A., Dewi Retnoningsih, S., Mutiara Hani, F. S., Sumardi, S. K., Yuniati, Tia Maya Affrita, F., Kusuma Wardhani, I., Prajnaparamita, S., & Warasanti, S. (2024). *FUNDAMENTAL BIOMEDICAL SCIENCE 2*. Thalibul Ilmi Publishing & Education.
<https://books.google.co.id/books?id=UkYoEQAAQBAJ>
- Aronson, J. K. (2016). *The Hitchhiker's Guide to Clinical Pharmacology, Pharmacodynamics: How Drugs Work*.
- BPOM RI. (2021). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 2 tahun 2021 tentang Pedoman Pengawasan Periklanan Obat. *Bpom Ri*, 11, 1–16.
- Cross, M. E., & Plunkett, E. V. E. (Eds.). (2014). Affinity, efficacy and potency. In *Physics, Pharmacology and Physiology for Anaesthetists: Key Concepts for the FRCA* (2nd ed., pp. 160–163). Cambridge University Press.
<https://doi.org/DOI: 10.1017/CBO9781107326200.066>
- Currie, G. M. (2018). Pharmacology, part 1: introduction to pharmacology and pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(2), 81–86.
- D'Arqom, A., Hasanatuludhhiyah, N., Indistuti, D. N., Rochmanti, M., Purba, A. K. R., Mustika, A., Qorib, M. F., Setiawati, Y., & Fatimah, N. (2022). *BUKU AJAR FARMAKOLOGI DAN TERAPI I*. Airlangga University Press.
<https://books.google.co.id/books?id=MeGSEAAAQBAJ>
- Dalle, A. (2024). *Farmakologi ; Obat, Penggolongan Obat dan Prinsip Pemberian Obat*. Nas Media Pustaka.
<https://books.google.co.id/books?id=iE8CEQAAQBAJ>
- Dian, A. P., Heni, S., Rifda Naufa, L., Hilda, M., Hasty Martha, W., Firmansyah, G., & Annis, R. (2022). *BUKU AJAR FARMAKOLOGI*. Feniks Muda Sejahtera.

- <https://books.google.co.id/books?id=NWJIEAAAQBAJ>
Evi, L. (2023). *Buku Ajar Toksikologi*. Bening Media Publishing.
- <https://books.google.co.id/books?id=1rujEAAAQBAJ>
Fahma, S., Brata, A., Estiningsih, D., Kusumawardani, N., Septian Maulid Wicahyo, H., Fadhilah, H., & Yayah Sya'diah, V. A. I. H. (2024). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. PT MEDIA PUSTAKA INDO.
- <https://books.google.co.id/books?id=ZywWEQAAQBAJ>
Farinde, A. (2023). Drug–receptor interactions. *MSD Manual Professional Edition*, Nov.
- Fithria, R., Rahmi, A. S., Rahmi, R. A. S., Marisa, Y. T., Dwiputri, A. Y., Safitri, W., Rahmi, N., Khanh, V. K., Susanti, F., & Fadillah, S. (2024). *Farmakologi*. CV. Gita Lentera.
- <https://books.google.co.id/books?id=RMoSEQAAQBAJ>
Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. L. (2016). Pharmacodynamics: Molecular Mechanisms of Drug Action. In *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2e*. McGraw-Hill Education.
<http://hemonc.mhmedical.com/content.aspx?aid=11275474>
16
- Ikawati, Z. (2024). *Farmakologi Molekuler: Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya Edisi Kedua*. UGM PRESS.
<https://books.google.co.id/books?id=SMEpEQAAQBAJ>
- Irawan, D. A. H., Ryandha, M. G., Nibullah, S. G., Windari, W., Abbas, Z. A., Rahmawati, N. D., Mulki, M. A., & Malau, J. (2022). Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes TIPE-2) Sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium. *Jurnal Pendidikan Dan Konseling (JPDK)*, 4(6), 9463–9474.
- Jatmiko, S. (2024). *BUKU AJAR FARMAKOLOGI*. PENERBIT KBM INDONESIA.

- <https://books.google.co.id/books?id=tWs7EQAAQBAJ>
- Keller, F., & Hann, A. (2018). Clinical pharmacodynamics: Principles of drug response and alterations in kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(9), 1413–1420.
- Kurnianta, P. D. M., Sari, S. W., Yanti, S. I., Alfianna, W., Solihah, R., Dari, N. P. D. R. W., Okzelia, S. D., Suzana, D., Fatwami, E. F., & Rohenti, I. R. (2023). *PENGANTAR FARMAKOLOGI: Konsep dan Teori*. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Marino, M., Jamal, Z., & Zito, P. M. (2018). *Pharmacodynamics*.
- Maxwell, S. R. J. (2020). Pharmacodynamics for the prescriber. *Medicine*, 48(7), 427–432.
- Mayangsari, E., Lestari, B., Soeharto, S., Permatasari, N., Kalsum, U., Khotimah, H., Nugrahenny, D., Press, U. B., & Media, U. B. (2017). *Farmakologi Dasar*. Universitas Brawijaya Press.
<https://books.google.co.id/books?id=5hNTDwAAQBAJ>
- Nita, P., Kamaluddin, H. M. T., M. Irsan, S., Ayeshah, A. R., & Evi, L. (2024). *BUKU AJAR FARMAKOLOGI EKSPERIMENTAL*. Uwais Inspirasi Indonesia.
<https://books.google.co.id/books?id=i2wnEQAAQBAJ>
- Safitri, A., & Srihardyastutie, A. (2023). *Biokimia Membran*. Universitas Brawijaya Press.
https://books.google.co.id/books?id=Th_lEAAAQBAJ
- Seetharaman, R., Advani, M., Mali, S., & Pawar, S. (2020). Enzymes as targets of Drug Action: an Overview. *International Journal*, 3(3), 114.
- Suherman, J. N., & Al Farizi, T. (2024). Peran Protein Transpor dalam Regulasi Permeabilitas Membran Sel: Tinjauan Teoritis. *Medic Nutricia: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 2(3), 61–74.

Sutrisna, E. M. (2022). *DASAR-DASAR TERAPI RASIONAL*.
Muhammadiyah University Press.
<https://books.google.co.id/books?id=sHRjEAAAQBAJ>
Wulandari, A. (2021). *Farmakologi Sosial dan Pengelolaan Obat*.

PROFIL PENULIS



apt. Aurelia Da Silva Sequeira Fraga, S.Farm., M.Farm

Penulis lahir di Noemuti pada tanggal 12 Juni 1992. Penulis menyelesaikan Pendidikan Diploma (D3) Farmasi di Poltekkes Kemenkes Kupang kemudian melanjutkan Sarjana Farmasi (S1) di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Kebangsaan Makassar dan lulus tahun 2014. Menempuh Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Setia Budi Surakarta serta melanjutkan Magister Farmasi (S2) bidang Farmasi Klinis di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dan lulus pada tahun 2018. Sejak lulus S2 sampai sekarang, Penulis bekerja sebagai Dosen di Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Citra Bangsa Kupang, Nusa Tenggara Timur dan mengajar mata kuliah klinis komunitas seperti Farmakoterapi, Farmasi Klinis, Interaksi Obat, Biofarmasetika, Self Care dan Pelayanan Kefarmasian. Penulis juga berpraktek profesi sebagai Apoteker Penanggungjawab Apotek (APJ) di Apotek ARRA (sejak 2018 – 2022) dan sejak Juni 2024 sampai sekarang, Penulis sebagai APJ di Apotek Adi Natha Kupang.

BAB 4

INTERAKSI OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA

Moh. Firmansah
Universitas Sriwijaya, Kota Palembang
E-mail: sahfmam1@gmail.com

A. PENDAHULUAN

Interaksi obat dengan protein plasma memiliki peran penting dalam farmakokinetika dan farmakodinamika obat. Dalam farmakokinetika, pengikatan obat pada protein plasma mempengaruhi distribusi obat, ketersediaan biologis, metabolisme, dan ekskresi. Obat yang terikat protein plasma tidak dapat menembus membran sel dan tidak aktif secara farmakologis, sehingga hanya obat yang bebas yang dapat memberikan efek terapeutik. Pengikatan ini juga berpengaruh pada distribusi obat ke organ metabolisme, terutama hati, dan mempengaruhi proses eliminasi melalui ginjal. Selain itu, interaksi obat dengan protein plasma juga mempengaruhi efek klinis obat, seperti potensi efek samping atau toksik. Faktor-faktor seperti struktur kimia obat, kadar protein plasma, dan kondisi fisiologis pasien (misalnya penyakit hati atau ginjal) dapat memengaruhi sejauh mana obat berikatan dengan protein plasma, yang pada gilirannya memengaruhi respons tubuh terhadap obat tersebut. Bab ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme pengikatan obat dengan protein plasma, menganalisis faktor-faktor yang memengaruhi interaksi ini, serta mengidentifikasi dampak klinis yang timbul, seperti perubahan dosis obat dan potensi interaksi obat. Selain itu, bab ini juga akan membahas penelitian terbaru dan aplikasi klinis dari interaksi obat dengan protein plasma untuk meningkatkan pengelolaan terapi obat yang lebih aman dan efektif.

B. KONSEP DASAR INTERAKSI OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA

Memahami interaksi obat dengan protein plasma sangat penting untuk memahami sifat farmakokinetik dan farmakodinamik mereka. Pengikatan protein plasma mempengaruhi distribusi, kemanjuran, dan penghapusan obat. Interaksi ini terutama ditentukan oleh afinitas obat untuk protein plasma seperti albumin dan α 1-asam glikoprotein (AAG). Pengikatan obat ke protein ini dapat secara signifikan mempengaruhi konsentrasi bebasnya dalam aliran darah, yang merupakan bentuk aktif secara farmakologis. Di sini, kami mengeksplorasi konsep dasar interaksi obat dengan protein plasma, faktor-faktor yang mempengaruhi pengikatan ini, dan implikasi farmakokinetik dan farmakodinamik.

Definisi dan Mekanisme Dasar Interaksi

- ✓ **Pengikatan Protein Plasma:** Ini mengacu pada interaksi reversibel antara obat dan protein plasma, yang mempengaruhi distribusi dan ketersediaan obat dalam tubuh. Pengikatan sering ditandai dengan konstanta pengikatan, yang menunjukkan kekuatan interaksi (Jianmei, Patricia, Larry, & Jing, 2012; Kanchan Sinha et al., 2021).
- ✓ **Mekanisme:** Obat dapat mengikat protein plasma melalui berbagai mekanisme, termasuk interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, dan interaksi ionik. Pengikatan dapat kompetitif, di mana obat bersaing untuk situs pengikatan yang sama, atau non-kompetitif, di mana konformasi protein pengikat diubah (Janis, 1989; Teresa, Orsolya, & Jerzy, 2024).

Faktor yang Mempengaruhi Pengikatan Obat dan Protein

- ✓ **Sifat Fisikokimia:** Ukuran molekul, muatan, dan lipofilisitas obat dapat mempengaruhi afinitas

pengikatan protein dapat meningkatkan kadar obat bebas dan efek sampingnya. Oleh karena itu, pemantauan terapeutik (TDM) dan model farmakokinetik berbasis fisiologi diperlukan untuk mengoptimalkan terapi, meningkatkan efektivitas obat, serta meminimalkan risiko toksisitas.

DAFTAR PUSTAKA

- Adorjan, A. (2004). P-glycoprotein-based drug-drug interactions: preclinical methods and relevance to clinical observations. *Archives of Pharmacal Research*, 27(2), 127-135. doi:10.1007/BF02980095
- Aleksandra, M., Aleksandra, K., Edward, K., Żaneta, C., Sylwia, Z., Weronika, K., . . . Jezierska-Domaradzka, A. (2024). Protopine and Allocryptopine Interactions with Plasma Proteins. *Int J Mol Sci*. doi:10.3390/ijms25105398
- Aleksandra, M., Aleksandra, K., Dominika, S., & Edward, K. (2022). The 2-hydroxy-3-(4-aryl-1-piperazinyl)propyl Phthalimide Derivatives as Prodrugs—Spectroscopic and Theoretical Binding Studies with Plasma Proteins. *Int J Mol Sci*, 23(13), 7003-7003. doi:10.3390/ijms23137003
- Ana Petra, C., Michael, H. C., Neal, S. B., Zhaohui, Z., Katrina, L. M., & Nicolas, F. V. (2019). Canine Albumin Polymorphisms and Their Impact on Drug Plasma Protein Binding. *Drug Metabolism and Disposition*, 47(10), 1024-1031. doi:10.1124/DMD.119.087304
- Angela, B., Claudia, C. W., Johann, S., Mohammad, M., Michaela, B., Walter, J., & Markus, Z. (2011). Plasma protein binding may reduce antimicrobial activity by preventing intra-bacterial uptake of antibiotics, for example clindamycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(1), 134-137. doi:10.1093/JAC/DKQ400
- Barbara, S. W., Joseph, J. S., Robert, L. P., Brent, N. R., Kevin, S., John, B. K., . . . Pamela, B. M. (2016).

- Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(21), 468. doi:10.1161/CIR.0000000000000456
- Bruno, C., Albino, C., Federica De, R., Ugo de, G., Francesca Felicia, O., Giangennaro, C., . . . Viviana, I. (2021). The Effect of Plasma Protein Binding on the Therapeutic Monitoring of Antiseizure Medications. *Pharmaceutics*, 13(8), 1208. doi:10.3390/PHARMACEUTICS13081208
- Bruno, T., Pontikis, R., Nguyen, H. N., Hoellinger, H., & Yvonne, L. (2011). Morphine and methadone binding to human serum proteins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 32(1), 729-731. doi:10.1111/J.2042-7158.1980.TB13055.X
- Christopher, J. K., Daniel, R. M., Ping, L., Kenneth, A. K., Haley, H. K., Magang, S., & Kenneth, R. K. (2008). Impact of pH on plasma protein binding in equilibrium dialysis. *Molecular Pharmaceutics*, 5(3), 438-448. doi:10.1021/MP800004S
- Eberhard, J., Blanck, K. J., Breuing, K. H., Gilfrich, H., Thomas, M., & Dietmar, T. (1981). Plasma protein binding of azapropazone in patients with kidney and liver disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 11(4), 361-367. doi:10.1111/J.1365-2125.1981.TB01133.X
- Eugenia, K., Steven, W. M., Susan, H., Odette, A. F., Martin, E. D., Carol, C., . . . Diane, W. (2011). How Current Understanding of Clearance Mechanisms and Pharmacodynamics of Therapeutic Proteins Can Be Applied for Evaluation of Their Drug-Drug Interaction Potential. *Drug Metabolism and Disposition*, 39(10), 1779-1783. doi:10.1124/DMD.111.040808

- Fiona, Q., Katarzyna, M. D., Yifan, H., Mark, D. H., Georgia, F., & Norman, R. S. (2023). Developmental changes in the extent of drug binding to rat plasma proteins. *Dental science reports*, 13(1). doi:10.1038/s41598-023-28434-1
- Françoise, H., Saïk, U., Albengres, E., Jean-Claude, D., & Jean-Paul, T. (1994). Drug binding in plasma. A summary of recent trends in the study of drug and hormone binding. *Clinical Pharmacokinetics*, 26(1), 44-58. doi:10.2165/00003088-199426010-00004
- Graeme, J. F., & Bruce, C. B. (2000). Effects of protein binding on the in vitro activity of antitumour acridine derivatives and related anticancer drugs. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 45(5), 417-422. doi:10.1007/S002800051011
- Guzzi, R., & Rosa, B. (2024). Thermal effects and drugs competition on the palmitate binding capacity of human serum albumin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 722, 150168-150168. doi:10.1016/j.bbrc.2024.150168
- Hifza, A., Michaela, B., Sabine, E., Walter, J., & Markus, Z. (2024). Interspecies variability in protein binding of antibiotics basis for translational PK/PD studies-a case study using cefazolin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, e0164723-e0164723. doi:10.1128/aac.01647-23
- James, M., & Darcy, P. F. (1983). Protein-binding displacement interactions and their clinical importance. *Drugs*, 25(5), 495-513. doi:10.2165/00003495-198325050-00003
- James, R. G. (1973). Overview of drug-protein binding. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 226(1), 6-17. doi:10.1111/J.1749-6632.1973.TB20464.X

- Janis, J. M. (1989). Protein binding drug displacement interactions: fact or fiction? *Clinical Pharmacokinetics*, 16(2), 65-73. doi:10.2165/00003088-198916020-00001
- Jason, A. R., Federico, P., & Jeffrey, L. (2013). The Clinical Relevance of Plasma Protein Binding Changes. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(1), 1-8. doi:10.1007/S40262-012-0018-5
- Jean-Paul, T., François, L., & Giudicelli, J. F. (1978). Diseases and drug protein binding. *Clinical Pharmacokinetics*, 3(2), 144-154. doi:10.2165/00003088-197803020-00004
- Jianmei, W., Patricia, L., Larry, H. M., & Jing, L. (2012). Implications of Plasma Protein Binding for Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the γ -Secretase Inhibitor RO4929097. *Clinical Cancer Research*, 18(7), 2066-2079. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2684
- Jiunn, H. L., David, M. C., & Duggan, D. E. (1987). Protein binding as a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 12(6), 402-432. doi:10.2165/00003088-198712060-00002
- Jocelyn, C., Kathryn, R., & Gerhard, A. (2024). Re-discover the value of protein binding assessments in hepatic and renal impairment studies and its contributions in drug labels and dose decisions. *Clinical and Translational Science*, 17. doi:10.1111/cts.13810
- José, J. G. M., Candela, C.-L., Rocío, I. R. M. a., Marta, R. R., Rebeca, P. M., Nazaret, H.-H., . . . Maitane, A. (2024). Impact of liver diseases and pharmacological interactions on the transportome involved in hepatic drug disposition. *Biochemical Pharmacology*, 116166-116166. doi:10.1016/j.bcp.2024.116166
- Julia, A. S., David, M. S., & Kalvass, J. C. (2023). Plasma Protein-Mediated Uptake and Contradictions to the Free

- Drug Hypothesis: A Critical Review. *Drug Metabolism Reviews*, 1-103. doi:10.1080/03602532.2023.2195133
- Kanchan Sinha, R., Emir, N., Olga, I. S., Ross, M. J., Yong, C., Hugh, C., & Janusz, P. (2021). Optimizing a High-Throughput Solid-Phase Microextraction System to Determine the Plasma Protein Binding of Drugs in Human Plasma. *Analytical Chemistry*, 93(32), 11061-11065. doi:10.1021/ACS.ANALCHEM.1C01986
- Kenneth, M. P., Olof, B., Ingegerd, O.-C., Catja, J., & Folke, S. (1978). Increased plasma protein binding of propranolol and chlorpromazine mediated by disease-induced elevations of plasma alpha1 acid glycoprotein. *The New England journal of medicine*, 299(26), 1435-1439. doi:10.1056/NEJM197812282992604
- Kenshiro, H., Tokunori, I., Hiroshi, W., Toru, M., Motoko, T., Victor Tuan Giam, C., . . . Masaki, O. (2021). The Binding of Aripiprazole to Plasma Proteins in Chronic Renal Failure Patients. *Toxins*, 13(11), 811. doi:10.3390/TOXINS13110811
- Li, D. (2021). An update on the importance of plasma protein binding in drug discovery and development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(12), 1453-1465. doi:10.1080/17460441.2021.1961741
- Liu, L. Y. Z. H. X. L. T. Z. Y. (2022). Systematic interaction of plasma albumin with the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Biochimica Et Biophysica Acta - Reviews On Cancer*, 1877(1), 188655-188655. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188655
- Marcus, M. R. (1976). The Binding of Drugs to Plasma Proteins from Patients with Poor Renal Function. *Clinical Pharmacokinetics*, 1(2), 121-125. doi:10.2165/00003088-197601020-00003

- Michael, R., Janusz Jozef, K., Alan, P. W., Denise, R., Graeme Irvine, S., Robert, W. C., . . . Paul, D. L. (1997). Effect of plasma protein binding on in vivo activity and brain penetration of glycine/NMDA receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(25), 4053-4068. doi:10.1021/JM970417O
- Monica, K. G., & Boudinot, F. D. (2000). Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, 38(3), 271-290. doi:10.2165/00003088-200038030-00005
- Neil, B. S., Catherine, M., Denis, L. B., & Smith-Lamacchia, C. R. N. P. R. (2006). An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1891-1896. doi:10.1176/AJP.2006.163.11.1891
- Notarianni, L. J. (1990). Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clinical Pharmacokinetics*, 18(1), 20-36. doi:10.2165/00003088-199018010-00002
- Paola, C., Andrew, B., Susan, C., & Essam, K. (2023). Total and Free Blood and Plasma Concentration Changes in Pregnancy for Medicines Highly Bound to Plasma Proteins: Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Understand the Impact on Efficacy. *Pharmaceutics*. doi:10.3390/pharmaceutics15102455
- Philip, G., Rhona, J. C., & Ken, G. (2019). Plasma Protein Binding as an Optimizable Parameter for Acidic Drugs. *Drug Metabolism and Disposition*, 47(8), 865-873. doi:10.1124/DMD.119.087163
- Piafsky, K. M. (1980). Disease-induced Changes in the Plasma Binding of Basic Drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 5(3), 246-262. doi:10.2165/00003088-198005030-00004
- Pietro, P., & Sara De, M. (2016). Pharmacokinetic drug interactions in liver disease: An update. *World Journal of*

- Gastroenterology*, 22(3), 1260-1278.
doi:10.3748/WJG.V22.I3.1260
- Samantha, H. R., Christopher, D. M. H., Gregory, M. G., Anthony, W. P., Alison, N., Matthew, J. B., & Neil, T. H. (2023). Optical Screening and Classification of Drug Binding to Proteins in Human Blood Serum. *Analytical Chemistry*. doi:10.1021/acs.analchem.3c03713
- Samira, F., & Salah, H. (2023). A Quantitative Structure-Activity Relationship for Human Plasma Protein Binding: Prediction, Validation and Applicability Domain. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. doi:10.34172/apb.2023.078
- Sandhya, G., Steven, W. M., Mark, C. P., Lei, K. Z., Hong, Z., Joseph, P. B., . . . Amita, J. (2011). AAPS Workshop Report: Strategies to Address Therapeutic Protein–Drug Interactions during Clinical Development. *AAPS Journal*, 13(3), 405-416. doi:10.1208/S12248-011-9285-6
- Simona, P., Annagiulia Di, T., Oscar, G.-A., & Francesco Paolo, B. (2023). Editorial: Drug-drug interactions in pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, 14. doi:10.3389/fphar.2023.1155738
- Stephen, H. C. (2011). Plasma protein binding of chlorpromazine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 22(3), 193-197. doi:10.1111/J.2042-7158.1970.TB08496.X
- Teresa, Ž., Orsolya, D., & Jerzy, Ž. (2024). Binding mechanism of pentamidine derivatives with human serum acute phase protein α 1-acid glycoprotein. *Int J Biol Macromol*, 131405-131405. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.131405

PROFIL PENULIS



apt. Moh. Firmansah, S.Farm., M.Farm.

Penulis adalah seorang dosen dan praktisi farmasi dengan spesialisasi dalam bidang farmasi klinis dan komunitas Serta praktik apoteker. Menyelesaikan pendidikan sarjana farmasi di Universitas Muhammadiyah Malang tahun 2015, profesi apotekernya di Universitas Jember tahun 2017 dan meraih gelar Magister Farmasi dari Universitas Surabaya tahun 2023, beliau memiliki pengalaman lebih dari 5 tahun dalam bidang farmasi, khususnya dalam komunitas dan Praktik profesi apoteker. Beliau bekerja di apotek Widodo Sehat tahun 2017 dan RSU AL Rohmah tahun 2018. Sebagai dosen di Institut Teknologi Sains dan Kesehatan Rs. dr. Soepraoen Malang., beliau telah mengajar dan membimbing mahasiswa farmasi, khususnya pada tingkat Sarjana Farmasi Klinis dan Komunitas, dan juga pada tingkat Diploma Farmasi dengan fokus pada pengembangan keterampilan klinis dan komunitas, swamedikasi, interaksi obat dan peran apoteker dalam layanan kesehatan masyarakat. Beliau juga aktif terlibat dalam penelitian Komunitas untuk meningkatkan peran apoteker dalam mendukung kesehatan masyarakat melalui praktik swamedikasi yang tepat. Dengan buku “Interaksi Obat dalam Perspektif Kimia”, beliau berharap dapat membantu meningkatkan pengetahuan para apoteker serta memberikan pedoman praktis bagi apoteker dalam melakukan pengobatan yang aman, efektif, dan bertanggung jawab.

BAB 5

INTERAKSI OBAT DI TINGKAT SELULER

Intan Kusuma Dewi
Universitas Negeri Malang, Kota Malang
E-mail: intan.kusuma.fmipa@um.ac.id

A. PENDAHULUAN

Penggunaan kombinasi terapi obat sering dijumpai pada praktik klinik untuk menangani kondisi penyakit yang disertai komorbid. Disamping manfaat yang diperoleh dalam terapi, kombinasi obat juga berpotensi meningkatkan terjadinya fenomena interaksi obat yang bisa berdampak baik maupun buruk. Fenomena interaksi obat melibatkan dinamika kimia, biologis dan klinis yang cukup kompleks, dimana terjadinya interaksi obat dengan obat lain, makanan, penyakit komorbid maupun senyawa kimia lain akan mengubah efek obat yang dikehendaki secara signifikan. Oleh karena itu, pemahaman akan interaksi obat pada tingkat seluler dan molekuler menjadi kunci dalam meningkatkan efektivitas terapi dan meminimalisir efek samping potensial (Brunton et al., 2023).

Dari sudut pandang kimia, interaksi obat dengan target biologis yang meliputi reseptor, enzim atau DNA sangat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia (selektivitas ikatan, lipofilisitas maupun stabilitas) dari obat (Silverman & Holladay, 2014). Sebagai contoh, sifat lipofilisitas obat mempengaruhi ikatan dengan reseptor GPCR (*G Protein-Coupled Receptors*) yang dapat menentukan selektivitas spesifik terhadap target (Hauser et al., 2017).

Interaksi obat tingkat seluler secara signifikan berpengaruh terhadap aspek farmakodinamik maupun farmakokinetik obat. Farmakodinamik merupakan efek obat terhadap tubuh dan

mekanisme kerjanya. Aspek farmakodinamik berfokus terhadap interaksi obat dengan target reseptor dengan afinitas tertentu yang menentukan mekanisme aksi obat. Sedangkan farmakokinetik menggambarkan nasib obat di dalam tubuh melewati 4 proses utama, yakni absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Rn) et al., 2023).

Kompleksitas interaksi obat tingkat seluler ini disebabkan adanya pengaruh terhadap beberapa fungsi dan proses seluler yang vital. Transduksi sinyal merupakan proses penting dalam komunikasi sel, dimana sel akan menangkap dan merespon sinyal eksternal, dapat dimodulasi oleh obat yang berinteraksi dengan reseptor GPCR atau tirosin kinase. Selain itu, obat yang mampu berinteraksi langsung dengan DNA maupun RNA pada tahap transkripsi, translasi maupun sintesis protein, dapat mengakibatkan perubahan ekspresi gen (Nelson et al., 2017). Proses metabolisme obat atau racun bisa terhambat atau dipercepat diakibatkan oleh pengaruh obat yang memiliki kemampuan berinteraksi dengan enzim pemetabolisme, yang sering dijumpai adalah enzim sitokrom P450 di hepar (Guengerich, 2006). Pada akhirnya, kompleksitas yang ditimbulkan akibat interaksi obat di tingkat seluler akan menimbulkan tantangan, yakni risiko interaksi obat-obat (*drug-drug interactions/DDI*) yang berpotensi menyebabkan toksisitas atau kegagalan terapi (Li et al., 2024).

Bab ini akan membahas berbagai jenis interaksi obat di tingkat seluler, meliputi interaksi obat dengan membran sel, reseptor, enzim, DNA dan RNA hingga organel, serta faktor yang mempengaruhi. Dengan memahami dasar interaksi tingkat seluler, diharapkan kita dapat mengidentifikasi potensi interaksi obat dan efek farmakologis dari suatu obat guna optimalisasi terapi.

sangat ditentukan oleh sifat fisikokimia dari obat itu sendiri. Hal ini penting untuk dipahami agar praktisi medis mampu mencegah kejadian efek samping obat, mengoptimalkan efek terapi, menekan resiko interaksi antar obat dan peningkatan keselamatan pasien. Namun, ada beberapa tantangan bagi para peneliti di bidang *drug discovery-development* yaitu merancang obat dengan target seluler spesifik yang memiliki selektivitas tinggi dan toksisitas rendah.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., Wilson, J. H., & Hunt, T. (2022). *Molecular biology of the cell* (Seventh edition, international student edition). W. W. Norton & Company.
- Alroy, J., & Lyons, J. A. (2014). Lysosomal Storage Diseases. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 2, 2326409813517663.
<https://doi.org/10.1177/2326409813517663>
- Bardal, S. K. (2011). *Applied pharmacology*. Elsevier/Saunders.
- Brandt, J. P., & Gerriets, V. (2025). Bleomycin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555895/>
- Brunton, L. L., Knollmann, B. C., Gilman, A., & Goodman, L. S. (Eds.). (2023). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (Fourteenth edition). McGraw Hill.
- Cell Structure | SEER Training*. (n.d.). Retrieved March 1, 2025, from
https://training.seer.cancer.gov/anatomy/cells_tissues_membranes/cells/structure.html
- Deodhar, M., Rihani, S. B. A., Darakjian, L., Turgeon, J., & Michaud, V. (2021). Assessing the Mechanism of

- Fluoxetine-Mediated CYP2D6 Inhibition. *Pharmaceutics*, 13(2), 148. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020148>
- Donneyong, M. M., Zhu, Y., Zhang, P., Li, Y., Hunold, K. M., Chiang, C., Unroe, K., Caterino, J. M., & Li, L. (2023). A comprehensive assessment of statin discontinuation among patients who concurrently initiate statins and CYP3A4-inhibitor drugs; a multistate transition model. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 89(7), 2076–2087. <https://doi.org/10.1111/bcp.15373>
- Dykens, J. A., & Will, Y. (2007). The significance of mitochondrial toxicity testing in drug development. *Drug Discovery Today*, 12(17–18), 777–785. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.07.013>
- Firouzi Niaki, E., Van Acker, T., Imre, L., Nánási, P., Tarapcsák, S., Bacsó, Z., Vanhaecke, F., & Szabó, G. (2020). Interactions of Cisplatin and Daunorubicin at the Chromatin Level. *Scientific Reports*, 10(1), 1107. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57702-7>
- Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953–966. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>
- Guengerich, F. P. (2006). Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *The AAPS Journal*, 8(1), E101–E111. <https://doi.org/10.1208/aapsj080112>
- Guengerich, F. P. (2019). Cytochrome P450 research and The Journal of Biological Chemistry. *The Journal of Biological Chemistry*, 294(5), 1671–1680. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.004144>
- Gutman, D. A., & Owens, M. J. (2006). Serotonin and norepinephrine transporter binding profile of SSRIs. *Essential Psychopharmacology*, 7(1), 35–41.

- Hauser, A. S., Attwood, M. M., Rask-Andersen, M., Schiöth, H. B., & Gloriam, D. E. (2017). Trends in GPCR drug discovery: New agents, targets and indications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(12), 829–842. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.178>
- Hu, J., Lieb, J. D., Sancar, A., & Adar, S. (2016). Cisplatin DNA damage and repair maps of the human genome at single-nucleotide resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(41), 11507–11512. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614430113>
- Katzung, B. G., & Vanderah, T. W. (n.d.). *Basic & Clinical Pharmacology*, 15e.
- Kawoosa, F., Shah, Z. A., Masoodi, S. R., Amin, A., Rasool, R., Fazili, K. M., Dar, A. H., Lone, A., & ul Bashir, S. (2022). Role of human organic cation transporter-1 (OCT-1/SLC22A1) in modulating the response to metformin in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01033-3>
- Kciuk, M., Gielecińska, A., Mujwar, S., Kołat, D., Kałuzińska-Kołat, Ż., Celik, I., & Kontek, R. (2023). Doxorubicin—An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity. *Cells*, 12(4), 659. <https://doi.org/10.3390/cells12040659>
- Kondo, N., Takahashi, A., Ono, K., & Ohnishi, T. (2010). DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways. *Journal of Nucleic Acids*, 2010(1), 543531. <https://doi.org/10.4061/2010/543531>
- Lambert, D. (2004). Drugs and receptors. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 4(6), 181–184. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh049>
- Li, L., Baker, J., Quirk, R., Deidun, D., Moran, M., Salem, A. A., Aryal, N., Van Dort, B. A., Zheng, W. Y., Hargreaves, A., Doherty, P., Hilmer, S. N., Day, R. O., Westbrook, J. I.,

- & Baysari, M. T. (2024). Drug–Drug Interactions and Actual Harm to Hospitalized Patients: A Multicentre Study Examining the Prevalence Pre- and Post-Electronic Medication System Implementation. *Drug Safety*, 47(6), 557–569. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01412-w>
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Martin, K. C., & Yaffe, M. (n.d.). *Molecular Cell Biology* (842581).
- Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 330–338. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>
- Malan, S. F., & Chetty, D. J. (2002). Physicochemical properties of drugs and membrane permeability. *South African Journal of Science*.
- Manjari, D. R. (2023). *Understanding Drug-Receptor Interactions: Unlocking the Secrets of Pharmaceutical Action*.
- Marc, J. (2008). 7. Pharmacogenetics of Drug Receptors. *EJIFCC*, 19(1), 48–53.
- McDonald, J., & Lambert, D. G. (2022). Drug–receptor interactions in anaesthesia. *BJA Education*, 22(1), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.07.009>
- Natalini, C. C. (2001). SEVOFLURANE, DESFLURANE, AND XENON NEW INHALED ANESTHETICS IN VETERINARY MEDICINE. *Ciência Rural*, 31(1), 177–183. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782001000100029>
- Nelson, D. L., Cox, M. M., & Hoskins, A. A. (n.d.). *Lehninger Principles of Biochemistry*.
- Pommier, Y., Leo, E., Zhang, H., & Marchand, C. (2010). DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. *Chemistry & Biology*, 17(5), 421–433. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.04.012>

- Reuvers, T. G. A., Kanaar, R., & Nonnekens, J. (2020). DNA Damage-Inducing Anticancer Therapies: From Global to Precision Damage. *Cancers*, 12(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/cancers12082098>
- Rn), O. R. for N. (Open, Ernstmeyer, K., & Christman, E. (2023). Chapter 1 Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. In *Nursing Pharmacology [Internet]. 2nd edition*. Chippewa Valley Technical College. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595006/>
- Rowland and Tozer's *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Concepts and Applications, Fifth Edition*. (n.d.).
- Sachs, G., Shin, J. M., Vagin, O., Lambrecht, N., Yakubov, I., & Munson, K. (2007). The Gastric H,K ATPase as a Drug Target. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41(Suppl 2), S226–S242. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31803233b7>
- Sano, R., & Reed, J. C. (2013). ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1833(12), 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.028>
- Silverman, R. B., & Holladay, M. W. (2014). *The organic chemistry of drug design and drug action* (3d edition). Elsevier/AP, Academic Press, is an imprint of Elsevier.
- Trybus, W., Trybus, E., & Król, T. (2023). Lysosomes as a Target of Anticancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2176. <https://doi.org/10.3390/ijms24032176>
- Varga, Z. V., Ferdinandy, P., Liaudet, L., & Pacher, P. (2015). Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 309(9), H1453–H1467. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2015>

- Wang, M., & Kaufman, R. J. (2016). Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*, 529(7586), 326–335. <https://doi.org/10.1038/nature17041>
- Weir, C. J. (2022). Ion channels, receptors, agonists and antagonists. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 23(12), 825–831. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.10.005>
- Wiesinger, H., Klein, S., Rottmann, A., Nowotny, B., Riecke, K., Gashaw, I., Brudny-Klöppel, M., Fricke, R., Höchel, J., & Friedrich, C. (2020). The Effects of Weak and Strong CYP3A Induction by Rifampicin on the Pharmacokinetics of Five Progestins and Ethinylestradiol Compared to Midazolam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 108(4), 798–807. <https://doi.org/10.1002/cpt.1848>
- Williams, J. (2008). Enzyme inhibition and induction. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 9(4), 165–166. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2008.02.004>
- Wu, Q., Wang, X., Nepovimova, E., Wang, Y., Yang, H., & Kuca, K. (2018). Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 889–907. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.054>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zhitomirsky, B., & Assaraf, Y. G. (2017). Lysosomal accumulation of anticancer drugs triggers lysosomal exocytosis. *Oncotarget*, 8(28), 45117–45132. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15155>

Zong, Y., Li, H., Liao, P., Chen, L., Pan, Y., Zheng, Y., Zhang, C., Liu, D., Zheng, M., & Gao, J. (2024). Mitochondrial dysfunction: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 1–29. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>

BAB 6

INTERAKSI OBAT DENGAN ENZIM

Godeliva Adriani Hendra
Universitas Ma Chung, Malang
E-mail: godelivaadriani@gmail.com

A. PENDAHULUAN

Interaksi obat penghambat telah mendapat perhatian pada tahun 1990-an karena beberapa obat terkemuka (contohnya, terfenadin) menyebabkan efek samping yang mengancam jiwa ketika diresepkan dengan obat lain yang umum digunakan (misalnya, antibiotik). Pada waktu yang hampir bersamaan, penelitian secara *in vitro* dikembangkan untuk mempelajari interaksi obat dengan enzim P450 manusia secara individu dengan menggunakan substrat khusus enzim atau isoenzim P450 rekombinan. Seiring dengan dokumen panduan yang dikeluarkan oleh FDA AS dan Badan Eropa untuk evaluasi produk obat, evaluasi interaksi obat *in vitro* dan prediksi interaksi obat-obat *in vivo* dari data *in vitro* telah menjadi bagian integral dari proses pengembangan obat (Medicines Agency, 2012). Diskusi dan uraian pengujian berikut ini terkait dengan penghambatan sitokrom P450. Meskipun sebagian besar studi interaksi obat terkait dengan iso-enzim P450, sistem enzim lain juga dapat berkontribusi pada interaksi obat yang signifikan seperti enzim fase II, enzim sitosol, atau transporter. Pengujian tambahan yang terkait dengan fase II, enzim sitosol, atau interaksi P-glikoprotein dipublikasikan dalam literatur (Obach et al., 2006).

Interaksi obat penghambat umumnya terbagi dalam dua kategori yaitu penghambatan “langsung” dan penghambatan yang bergantung pada waktu. Penghambatan “langsung” terjadi

ketika obat menghambat isoenzim P450 tanpa memerlukan biotransformasi. Secara tradisional, penghambatan langsung telah dibagi dalam tiga kategori: penghambatan kompetitif, nonkompetitif, dan tidak kompetitif (Yan & Caldwell, 2013). Penghambatan kompetitif terjadi ketika substrat dan inhibitor bersaing untuk mengikat pada situs aktif yang sama pada enzim. Berdasarkan kinetika Michaelis-Menten, V_{max} tidak berubah sedangkan K_m meningkat. Dalam kasus penghambatan non-kompetitif, inhibitor dan substrat berikatan dengan situs yang berbeda pada enzim. V_{max} menurun sedangkan nilai K_m tidak terpengaruh. Pengikatan inhibitor hanya pada kompleks enzim-substrat digambarkan sebagai penghambatan yang tidak kompetitif. Baik V_{max} dan K_m menurun. Akhirnya, penghambatan campuran (kompetitif-non-kompetitif) terjadi, baik inhibitor berikatan dengan situs aktif atau situs lain pada enzim, atau inhibitor berikatan dengan situs aktif tetapi tidak menghalangi pengikatan substrat.

Kinetika enzim dan cara penghambatannya dijelaskan dengan baik oleh transformasi persamaan Michaelis-Menten. Afinitas pengikatan inhibitor terhadap enzim didefinisikan sebagai konstanta inhibisi K_i , sedangkan afinitas yang mengikat substrat disebut sebagai koefisien Michaelis-Menten K_m .

B. KINETIKA MICHAELIS-MENTEN

Kinetika Michaelis-Menten didasarkan pada tiga asumsi:

1. Disosiasi enzim-inhibitor atau kompleks enzim-substrat adalah langkah pembatas laju.
2. Konsentrasi enzim dapat diabaikan dibandingkan dengan konsentrasi substrat atau inhibitor.
3. Konsentrasi bebas inhibitor dan substrat diketahui atau didekati dengan konsentrasi total dari substrat dan inhibitor.

Mengidentifikasi obat sebagai penghambat isoenzim P450

DAFTAR PUSTAKA

- Foisy, M. M., Yakiwchuk, E. M., & Hughes, C. A. (2008). Induction effects of ritonavir: Implications for drug interactions. In *Annals of Pharmacotherapy* (Vol. 42, Issues 7–8, pp. 1048–1059). <https://doi.org/10.1345/aph.1K615>
- Grimm, S. W., Einolf, H. J., Hall, S. D., He, K., Lim, H. K., Ling, K. H. J., Lu, C., Nomeir, A. A., Seibert, E., Skordos, K. W., Tonn, G. R., Van Horn, R., Wang, R. W., Wong, Y. N., Yang, T. J., & Obach, R. S. (2009). The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: A perspective of the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. In *Drug Metabolism and Disposition* (Vol. 37, Issue 7, pp. 1355–1370). <https://doi.org/10.1124/dmd.109.026716>
- Hewitt, N. J., Lechón, M. J. G., Houston, J. B., Hallifax, D., Brown, H. S., Maurel, P., Kenna, J. G., Gustavsson, L., Lohmann, C., Skonberg, C., Guillouzo, A., Tuschl, G., Li, A. P., Lecluyse, E., Groothuis, G. M. M., & Hengstler, J. G. (2007). Primary hepatocytes: Current understanding of the regulation of metabolic enzymes and transporter proteins, and pharmaceutical practice for the use of hepatocytes in metabolism, enzyme induction, transporter, clearance, and hepatotoxicity studies. In *Drug Metabolism Reviews* (Vol. 39, Issue 1, pp. 159–234). <https://doi.org/10.1080/03602530601093489>
- Medicines Agency, E. (2012). *Guideline on the investigation of drug interactions*. www.ema.europa.eu/contact
- Obach, R. S., Walsky, R. L., Venkatakrishnan, K., Gaman, E. A., Houston, J. B., & Tremaine, L. M. (2006). The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(1), 336–348. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.093229>

- Yan, Z., & Caldwell, G. W. (2013). In vitro identification of cytochrome P450 enzymes responsible for drug metabolism. *Methods in Molecular Biology*, 1015, 251–261. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7_16
- Zhou, S.-F., Xue, C. C., Yu, X.-Q., Li, C., & Wang, G. (2007). Clinically Important Drug Interactions Potentially Involving Mechanism-based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 and the Role of Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring and CYP3A4 Inactivators*, 29(6). <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31815c16f5>

PROFIL PENULIS



apt. Godeliva Adriani Hendra, M.Farm

Penulis lahir di Kota Malang pada tanggal 13 Agustus 1988. Ia lulus pada tahun 2019 hingga mendapat gelar Magister Ilmu Farmasi di Universitas Surabaya. Saat ini ia tercatat sebagai dosen tetap untuk bidang minat Farmasi Klinis dan Komunitas di Universitas Ma Chung. Selain mengajar ia aktif dalam kegiatan tridarma lainnya diantaranya ialah penelitian dan pengabdian. Beberapa penelitian yang berhasil

didanai oleh LPPM Universitas Ma Chung dari tahun 2020 hingga sekarang, berjudul :

1. Pengaruh Pemberian *Patient Medication Record* dengan Kartu Peningat Terhadap Ketepatan Pengobatan dan Kepatuhan Pasien TBC Dewasa.
2. Studi Farmakovigilans Pengobatan Penyakit Kronis pada Pasien Lanjut Usia di Rawat Inap RSUD Probolinggo.
3. Pengaruh intervensi Pengelolaan Stress Terhadap Kontrol Glikemik dan Kualitas Hidup Pasien DM Tipe II dengan Komplikasi.
4. Pengembangan Piranti *My TB Alarm* terhadap Kepatuhan dan Kesembuhan Pasien Tuberkulosis di RS Baptis Batu.

Sebagai bentuk pengabdian kepada masyarakat, ia pun pernah mendapat hibah dari LPPM Universitas Ma Chung dan beberapa kali ikut dalam pemakalah/oral presenter yang diadakan dalam seminar

pengabdian kepada masyarakat. Adapun karya hibah yang didapat dari tahun 2020 hingga sekarang, berjudul:

1. Edukasi menggunakan media booklet cara penggunaan alat inhaler dan insulin di unit pelayanan kesehatan kecamatan Klojen.
2. Penyuluhan Pengelolaan Obat Terkait Sistem Pencernaan dan Pemilihan Kontrasepsi KB di Desa Kucur, Kabupaten Malang.
3. Implementasi Alat *Dry Powder Inhaler* menggunakan Video terhadap Perilaku Penggunaan Obat yang baik dan benar di layanan kefarmasian desa Sukoharjo.
4. Implementasi pengayaan penelitian materi genetika melalui pelatihan isolasi dan uji kualitas mutu materi genetic, serta strategi pengujian materi genetik berbasis real time PCR (Polymerase Chain Reaction)

BAB 7

INTERAKSI OBAT DENGAN DNA DAN RNA

Maria Malida Vernandes Sasadara
Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar-Bali
E-mail: mariasasadara@unmas.ac.id

A. PENDAHULUAN

Interaksi obat dengan DNA dan RNA merupakan bidang studi penting dalam farmakologi, karena interaksi tersebut dapat secara signifikan memengaruhi efektivitas terapeutik dan keamanan kandidat obat. Sifat fisikokimia asam nukleat, termasuk dinamika struktural dan karakteristik elektrokimia, berperan penting dalam menentukan bagaimana obat berikatan dan berinteraksi dengan DNA dan RNA.

Salah satu mekanisme utama interaksi obat dengan DNA adalah melalui interkalasi, di mana molekul obat menyisipkan diri di antara pasangan basa pada heliks DNA. Interaksi ini dapat menyebabkan perubahan pada integritas dan stabilitas struktural DNA, yang berdampak pada proses-proses seperti replikasi dan transkripsi. Penelitian telah menunjukkan bahwa pengikatan molekul kecil dapat menginduksi perubahan konformasi pada DNA, yang dapat dideteksi melalui teknik seperti spektroskopi circular dichroism (CD). Sinyal CD intrinsik dari dupleks RNA sedikit terganggu dengan adanya obat-obatan tertentu, yang mengindikasikan interaksi pengikatan alur (*groove-binding*) dari pada interkalasi (Sett et al., 2020). Hal ini menunjukkan bahwa sifat fisikokimia obat, seperti ukuran dan muatan, memengaruhi mode pengikatan dan efek biologis yang dihasilkan.

Selain DNA, RNA juga telah menjadi target penting untuk penemuan obat, terutama dalam pengobatan infeksi virus dan

terapi kanker. Interaksi antara molekul kecil dan RNA dapat menjadi kompleks, di mana melibatkan berbagai mode pengikatan seperti pengikatan alur (*groove-binding*), interaksi penumpukan (*stacking interaction*), dan bahkan modifikasi kovalen (Rekand & Brenk, 2021; Rizvi et al., 2020).

Sifat fisikokimia obat dan asam nukleat, seperti hidrofobisitas, muatan, dan ukuran molekul, sangat penting dalam menentukan afinitas pengikatan dan spesifisitas interaksi obat-asam nukleat (Deb & Reeves, 2021). Misalnya, molekul kecil dengan lipofilisitas yang baik dan berat molekul yang sesuai lebih mungkin untuk menembus membran sel dan berinteraksi secara efektif dengan target asam nukleatnya. Hal ini menunjukkan bahwa desain obat sangat dibutuhkan untuk penargetan asam nukleat (Rekand & Brenk, 2021). Interaksi obat dengan DNA dan RNA diatur oleh interaksi kompleks dari sifat fisikokimia yang menentukan mode pengikatan dan hasil biologis. Pemahaman akan interaksi tersebut sangat penting untuk mendesain senyawa obat yang ditargetkan pada asam nukleat sehingga diperoleh desain yang rasional yang dapat mengarah pada pengobatan yang lebih efektif untuk berbagai penyakit.

Beberapa mekanisme mendasari terbentuknya interaksi obat dengan molekul asam nukleat seperti inhibisi topoisomerase, interkalasi DNA, dan alkilasi dan *cross-linking* DNA. Berikut adalah beberapa mekanisme interaksi obat dengan DNA dan RNA yang dominan diterapkan pada berbagai senyawa obat.

B. INTERKALASI

Interkalasi adalah mekanisme penting yang mendasari berbagai obat berinteraksi dengan DNA dan RNA, terutama dalam terapi antikanker. Proses interkalasi melibatkan penyisipan molekul obat di antara pasangan basa heliks asam nukleat, yang menyebabkan perubahan struktural yang dapat

- Reports*, 13(1), 1–28. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29386-2>
- Andrés, C. M., Pérez de la Lastra, J. M., Munguira, E. B., Andrés Juan, C., & Pérez-Lebeña, E. (2024). Dual-Action Therapeutics: DNA Alkylation and Antimicrobial Peptides for Cancer Therapy. In *Cancers* (Vol. 16, Issue 18). <https://doi.org/10.3390/cancers16183123>
- Cai, T., Zhang, J., Deng, J., Tian, Q., Zhang, R., Geng, H., Liu, Y., Keding, Z., Wen, L., Liu, C., Hu, X., Li, Y., Li, Z., Hao, S., Yang, K., & Xu, H. (2023). Single-Molecule Force Spectroscopy of Deoxyribonucleic Acid and Deoxyribonucleic Acid Polymerase Activity Impacted by Alkylating Agents. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 14(20), 4842–4849. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.3c00740>
- Cao, S., Wang, Y., Li, D., & Peng, X. (2023). H₂O₂-Inducible DNA Cross-linking Agents Capable of Releasing Multiple DNA Alkylators as Anticancer Prodrugs. *Chemmedchem*, 18(19). <https://doi.org/10.1002/cmdc.202300273>
- Cesar, J. (2011). Antioxidants in Cancer Treatment. *Current Cancer Treatment - Novel Beyond Conventional Approaches, December 2011*. <https://doi.org/10.5772/23131>
- Deb, S., & Reeves, A. A. (2021). Simulation of Remdesivir Pharmacokinetics and Its Drug Interactions. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 24, 277–291. <https://doi.org/10.18433/jpps32011>
- Dönmez, S., Lapinskaitė, R., Atalay, H. N., Tokay, E., Köçkar, F., Rýček, L., Özbil, M., & Tumer, T. B. (2024). Selagibenzophenone B and Its Derivatives: SelB-1, a Dual Topoisomerase I/II Inhibitor Identified Through in Vitro and in Silico Analyses. *Acs Bio & Med Chem*, 4(4), 178–189.

- <https://doi.org/10.1021/acsbiomedchemau.4c00027>
- Espinoza, J. A., Kanellis, D. C., Saproo, S., Leal, K., Martinez, J. F., Bártek, J., & Lindström, M. S. (2024). Chromatin Damage Generated by DNA Intercalators Leads to Degradation of RNA Polymerase II. *Nucleic Acids Research*, 52(8), 4151–4166. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae069>
- Jeon, K., Shrestha, A., Jang, H. J., Kim, J.-A., Sheen, N., Seo, M., Lee, E.-S., & Kwon, Y. (2021). Anticancer Activity of Indeno[1,2-B]-Pyridinol Derivative as a New DNA Minor Groove Binding Catalytic Inhibitor of Topoisomerase II α . *Biomolecules & Therapeutics*, 29(5), 562–570. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.231>
- Khan, M. Z., Waqas, M., Shah, H., Franklin, S., & Jamil, A. (2023). Carmustine-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.51122>
- Li, C., Zhao, X., Liu, W., Yin, F., Hu, J., Zhang, G., & Chen, G. (2020). DNA Structural Distortions Induced by a Monofunctional Trinuclear Platinum Complex With Various Cross-Links Using Molecular Dynamics Simulation. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(3), 1700–1708. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00002>
- Mehta, A., Awah, C. U., & Sonabend, A. M. (2018). Topoisomerase II poisons for glioblastoma; Existing challenges and opportunities to personalize therapy. *Frontiers in Neurology*, 9(JUN). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00459>
- Molinaro, C., Wambang, N., Bousquet, T., Vercoutter-Edouart, A., Péliniski, L., Cailliau, K., & Martoriati, A. (2022). A Novel Copper(II) Indenoisoquinoline Complex Inhibits Topoisomerase I, Induces G2 Phase Arrest, and Autophagy in Three Adenocarcinomas. *Frontiers in Oncology*, 12.

- <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.837373>
- Prasanth, K. R., Hirano, M., Fagg, W. S., McAnarney, E. T., Shan, C., Xie, X., Hage, A., Pietzsch, C., Bukreyev, A., Rajsbaum, R., Shi, P., Bedford, M. T., Bradrick, S. S., Menachery, V. D., & Garcia-Blanco, M. A. (2020). Topoisomerase III- β Is Required for Efficient Replication of Positive-Sense RNA Viruses. *Antiviral Research*, 182, 104874. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104874>
- Rekand, I. H., & Brenk, R. (2021). DrugPred_RNA—A Tool for Structure-Based Druggability Predictions for RNA Binding Sites. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 4068–4081. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00155>
- Rizvi, N. F., Maria, J. P. S., Nahvi, A., Klappenbach, J. A., Klein, D. J., Curran, P. J., Richards, M. P., Chamberlin, C., Saradjian, P., Burchard, J., Aguilar, R., Lee, J. T., Dandliker, P. J., Smith, G., Kutchukian, P. S., & Nickbarg, E. (2020). Targeting RNA With Small Molecules: Identification of Selective, RNA-Binding Small Molecules Occupying Drug-Like Chemical Space. *Slas Discovery*, 25(4), 384–396. <https://doi.org/10.1177/2472555219885373>
- Sett, R., Paul, B. K., & Guchhait, N. (2020). Suppression of ESIPT Phenomenon of Flavonoids on Binding Interaction With Double Stranded RNA. *Chemistryselect*, 5(17), 5217–5226. <https://doi.org/10.1002/slct.202000402>
- Shandilya, M., Sharma, S., Das, P. P., & Charak, S. (2021). *Molecular-Level Understanding of the Anticancer Action Mechanism of Anthracyclines*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94180>
- Sutormin, D., Galivondzhyan, A., Musharova, O., Travin, D. Y., Rusanova, A., Obratsova, K., Borukhov, S., & Severinov, K. (2022). Interaction Between Transcribing RNA Polymerase and Topoisomerase I Prevents R-Loop Formation in E. Coli. *Nature Communications*, 13(1).

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-32106-5>

Tylińska, B., Dobosz, A., Sychała, J., Cwynar-Zajac, Ł., Czyżnikowska, Ż., Kuźniarski, A., & Gębarowski, T. (2021). Evaluation of Interactions of Selected Olivacine Derivatives With DNA and Topoisomerase II. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8492. <https://doi.org/10.3390/ijms22168492>

Visone, V., Szabó, I., Perugino, G., Hudecz, F., Bánóczy, Z., & Valenti, A. (2020). Topoisomerases Inhibition and DNA Binding Mode of Daunomycin–oligoarginine Conjugate. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 1363–1371. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1780226>

PROFIL PENULIS



apt. Maria Malida Vernandes Sasadara, S.Farm., M.P.

Penulis menyelesaikan Sarjana Farmasi dan Apoteker di Universitas Sanata Dharma, serta Magister Bioteknologi Pertanian di Universitas Udayana. Penulis merupakan Dosen Tetap di Departemen Farmasi Bahan Alam, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar sejak tahun 2020 hingga saat ini. Sebelum penulisan Buku Ajar Bioteknologi ini, penulis sebelumnya telah ikut serta dalam Penulisan Buku Ajar Bioteknologi, Buku Ajar Aromaterapi Jilid I dan Jilid II, Buku Tanaman Obat di Bali: Tradisi dan Analisis Ilmiah Berbasis Bioteknologi, Biokimia, dan Farmakologi, serta Buku Tanaman Obat Lokal Bali: Tradisi Berbasis Bukti Ilmiah. Penulis juga ikut serta dalam penulisan buku Fitoterapi Gangguan Endokrin dan Metabolik serta buku Antibiotik: Pemahaman, Penggunaan, dan Paradigma baru dalam Kesehatan. Saat ini penulis aktif baik dalam kegiatan pengajaran, pengabdian kepada masyarakat maupun penelitian terutama dalam bidang bioteknologi tumbuhan obat. Penulis telah mempublikasikan beberapa hasil penelitian dengan menggunakan berbagai tumbuhan obat terutama tumbuhan obat khas Bali.

BAB 8

INTERAKSI OBAT ANTAR OBAT

Dewi Ramdani
RSUD Haji Provinsi Jawa Timur, Surabaya
E-mail: deramdani123@gmail.com

A. PENDAHULUAN

Interaksi obat terjadi ketika obat atau zat lain diberikan secara bersamaan dan mempengaruhi satu sama lain (Gabay & Spencer, 2021). Hasil interaksi dengan obat lain, obat herbal, makanan, minuman atau oleh beberapa bahan kimia di lingkungan dapat menyebabkan secara klinis, efek yang memang dikehendaki (*Desirable/Adverse Drug Interactions*) atau efek yang tidak dikehendaki (*Undesirable/Adverse Drug Interactions*) yang biasanya menyebabkan efek samping obat dan/atau toksisitas karena meningkatnya kadar obat dalam plasma atau sebaliknya menurunkan kadar obat dalam plasma, sehingga menghasilkan terapi tidak optimal. Interaksi obat juga dapat menyebabkan dampak klinis yang tidak signifikan, atau bahkan menghasilkan efek sinergis yang menguntungkan (Preston, 2019).

Seiring meningkatnya polifarmasi maka potensi interaksi antar obat juga semakin meningkat, karena semakin banyak obat yang dikonsumsi pasien, semakin besar kemungkinan terjadinya reaksi yang merugikan. Pusat Statistik Kesehatan Nasional Amerika Serikat melaporkan bahwa pada tahun 2015 hingga 2016, bahwa 22,4 persen orang dewasa Amerika berusia 40 hingga 79 tahun menggunakan lima atau lebih obat melalui peresepan (Craig M. Hales, M.D., M.P.H., Jennifer Servais, B.Sc., Crescent B. Martin, M.P.H., M.A. & Dafna Kohen, Ph.D., 2019). Selain itu, penelitian tentang prevalensi

penggunaan obat dan risiko interaksi antar obat pada orang dewasa yang lebih tua ditemukan bahwa penggunaan lima atau lebih obat melalui peresepan meningkat dari 30,6% pada tahun 2005–2006, menjadi 35,8% pada tahun 2010–2011, Dalam analisis tambahan, ditemukan bahwa tahun 2010–2011 pada kelompok dewasa yang lebih tua, 15,1% menggunakan kombinasi obat yang dapat menyebabkan interaksi obat yang berat, dibandingkan pada tahun 2005–2006, hanya 8,4% (Qato, 2017).

Di Indonesia, karena dokumentasi interaksi antar obat belum optimal, angka kejadian interaksi obat belum diketahui secara pasti, akibatnya, pengkajian interaksi obat belum dilakukan secara menyeluruh. Satu studi di RSUP Adam Malik Medan menyatakan bahwa interaksi obat dengan obat pada pasien usia lanjut dengan penyakit metabolik, cukup tinggi (78,96%) dan menurut pola mekanismenya, interaksi farmakokinetik merupakan yang tertinggi (63,6%) dengan tingkat keparahan level moderat tertinggi (69,8%) serta terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah interaksi dengan jumlah obat dan jumlah diagnosis (Dasopang et al., 2015).

Dalam praktiknya, interaksi antar obat sering terjadi saat menggunakan kombinasi obat. Meskipun tidak semua interaksi obat pasti terjadi pada pasien, identifikasi interaksi obat penting karena dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan atau *adverse drug reactions*, penurunan efikasi terapi, dan toksisitas (Kurniawati et al., 2021)

Oleh karena itu perlu pemahaman tentang interaksi obat potensial yang mungkin terjadi karena mekanisme farmakokinetik atau farmakodinamik, tetapi belum tentu memiliki efek klinis yang signifikan dan interaksi obat aktual yang terjadi ketika efek interaksi obat telah terbukti dalam praktik klinis, menyebabkan perubahan efektivitas terapi atau menimbulkan efek samping yang nyata pada pasien. Demikian

DAFTAR PUSTAKA

- Agus, A. S. R., Purnaningtyas, S. R. D., Wahidin, Sari, D. R. T., Ischak, N. I., Gianti, L., & Cahyanto, H. N. (2023). *Kimia Medisinal*.
- Baxter, K. (2010). Stockley 's Drug Interactions. In *Pharmaceutical Press*.
- Bertram G.Katzung, M., & Anthony J.Trevor, P. (2016). *Basic & Clinical Pharmacology* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- Craig M. Hales, M.D., M.P.H., Jennifer Servais, B.Sc., Crescent B. Martin, M.P.H., M.A., A., & Dafna Kohen, Ph.D., M. S. (2019). Prescription Drug Use Among Adults Aged 40–79 in the United States and Canad. *NCHS Data Brief*, 347. <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>
- Dasopang, E. S., Urip Harahap, & Dharma Lindarto. (2015). Polipharmacy and Drug Interactions in Elderly Patients with Metabolic Diseases. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 4(4), 235–241. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2015.4.4.235>
- Gabay, M., & Spencer, S. H. (2021). Drug Interactions: Scientific and Clinical Principles. *PSAP 2021 Book 3: Chronic Conditions and Public Health*, 7–28.
- Gitawati, R. (2008). Interaksi Obat Dan Beberapa Implikasinya. In *Media Litbang Kesehatan* (Vol. 18, Issue 4, pp. 175–184). <https://media.neliti.com/media/publications/160648-ID-none.pdf>
- Kurniawati, F., Yasin, N. M., Dina, A., Atana, S., & Hakim, S. N. (2021). Kajian Adverse Drug Reactions Terkait Interaksi Obat di Bangsal Rawat Inap Rumah Sakit Akademik UGM. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 10(4), 297–308. <https://doi.org/10.22146/jmpf.60228>

- Mekaj, Y. H., Daci, F. T., & Mekaj, A. Y. (2015). New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 1449–1456. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S92222>
- Micromedex Drug Interaction Apps. (2022). Merative US L.P. <https://www.micromedexsolutions.com/>
- Preston, C. (2019). *Stockley's Drug Interactions* (12th ed). Pharmaceutical Press.
- Qato. (2017). Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet VS, Alexander GC. Changes in Prescription and Over the Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176(4):473- 82. 176(12), 139–148.
- Widiandini T., Siswandono, Hardjono, S., Sondak, R., Istifada, & Zahra, R. (2013). Docking dan Modifikasi Struktur Senyawa Baru Turunan Paracetamol. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1)(1), 41–46.
- Yunita, E. P., Hidayanti, P. A. N., & Tjahjono, C. T. (2020). Evaluasi Penggunaan Aspirin Jangka Panjang terhadap Fungsi Ginjal Pasien Penyakit Jantung Koroner. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 10(3), 186. <https://doi.org/10.22146/jmpf.53312>
- Yuwanda, A. (2023). Review Artikel: Sintesis dan Isomerisasi Senyawa Kimia pada Obat. *Journal of Pharmacy and Halal Studies*, 1(1), 23–33. <https://doi.org/10.70608/p8yxr427>

PROFIL PENULIS



apt. Dra. Dewi Ramdani, M. Farm. Klin.
Penulis lahir di kota Malang tanggal 06 Januari 1965. Penulis menempuh Pendidikan S1 Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan memperoleh gelar sarjana pada tahun 1988. Penulis melanjutkan Pendidikan profesi apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan dinyatakan lulus pada tahun 1989.

Gelar Magister diperoleh penulis pada tahun 2015 dengan bidang minat Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Saat ini penulis aktif sebagai apoteker di RSUD Haji di provinsi Jawa Timur dan menetap di Jl. Ngagel Jaya Selatan I/26, Surabaya.

BAB 9

INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN

Annisa Farida Muti
Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta
E-mail: afmuti@upnvj.ac.id

A. PENDAHULUAN

Makanan dan obat-obatan merupakan komponen penting dari rencana terapi pasien. Seperti halnya obat-obatan, makanan semakin menjadi elemen kunci dalam pencegahan dan pengobatan penyakit (Teodoro, 2019). Namun, interaksi antara keduanya merupakan salah satu tantangan utama, terutama untuk pengobatan oral (Deng et al., 2017). Interaksi makanan-obat didefinisikan sebagai perubahan farmakokinetik atau farmakodinamik obat sebagai akibat dari makanan, atau perubahan nutrisi yang disebabkan oleh obat (Zawiah et al., 2020). Dalam hal ini, interaksi makanan-obat dapat meningkatkan atau menghambat penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat atau mengubah efek klinis atau fisiologisnya pada tubuh. Beberapa penelitian telah melaporkan prevalensi interaksi makanan-obat dalam praktik klinis (Abdollahi et al., 2018). Prevalensinya berkisar antara 6,3% untuk pasien unit perawatan intensif dengan nutrisi enteral hingga 58,5% di antara pasien lanjut usia. Interaksi antara makanan dan obat-obatan dapat menyebabkan kegagalan pengobatan atau membuat pasien rentan terhadap banyak efek samping yang dapat mengancam jiwa. Misalnya, interaksi antara tiramin, yang merupakan substrat yang ditemukan dalam makanan yang sudah tua dan difermentasi seperti keju, dan inhibitor monoamine oksidase dapat menyebabkan krisis hipertensi dan infark miokard. Beberapa kelompok pasien

memiliki risiko lebih tinggi untuk interaksi makanan-obat dan mereka lebih rentan terhadap efek samping yang serius seperti pasien lanjut usia, pasien rawat inap, pasien yang menggunakan obat dengan indeks terapi sempit atau rendah dan pasien dengan penyakit kronis (Zawiah et al., 2020).

B. DEFINISI INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN

Interaksi obat dan makanan menjadi perhatian yang meningkat dalam sistem layanan kesehatan dan dianggap sebagai tantangan yang signifikan di antara pengguna obat. Interaksi obat dan makanan didefinisikan sebagai perubahan bioavailabilitas yang menyebabkan variasi konsentrasi (farmakokinetik), kemanjuran atau toksisitas (farmakodinamik) suatu obat melalui makanan, ekstrak tanaman, suplemen makanan, sehingga mengakibatkan perubahan pada efek medisnya (Petric et al., 2021; Snr et al., 2022; Zawiah et al., 2020; Ziani et al., 2022). Dalam hal ini, interaksi obat dan makanan dapat meningkatkan atau menghambat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat, atau mengubah efek klinis atau fisiologisnya pada tubuh, sehingga mengakibatkan efek samping yang tidak diharapkan atau terciptanya efek farmakologis baru yang tidak akan dihasilkan oleh obat itu sendiri (Ötles & Senturk, 2014; Snr et al., 2022; Zawiah et al., 2020).

- Liliana, M., Rosca, S., & Tatu, A. L. (2022). Food-Drug Interactions - A Short Review of the Particularities of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Molecular Stage Correlations. *Journal of Pharmaceutical Negative Result*, 13(9), 98–102.
<https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S09.011>
- Anderson, B. J., & Holford, N. H. G. (2017). What is the best size predictor for dose in the obese child? *Pediatric Anesthesia*, September, 1–9.
<https://doi.org/10.1111/pan.13272>
- Bahramsoltani, R., Rahimi, R., & Hosein Farzaeic, M. (2017). Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 209(December 2016), 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.022>
- Baskaran, P., Covington, K., Bennis, J., Mohandass, A., Lehmann, T., & Thyagarajan, B. (2018). Binding Efficacy and Thermogenic Efficiency of Pungent and Nonpungent Analogs of Capsaicin. *Molecules*, 23(3198), 1–11.
<https://doi.org/10.3390/molecules23123198>
- Chen, M., Zhou, S., Fabriaga, E., & Zhang, P. (2018). Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *Journal of Food and Drug Analysis*, 88, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.009>
- Choi, J. H., & Ko, C. M. (2017). Food and Drug Interactions. *Journal of Lifestyle Medicine*, 7(1), 1–9.
- Crawford, C., Boyd, C., Avula, B., Wang, Y., Khan, I. A., & Deuster, P. A. (2020). A Public Health Issue: Dietary Supplements Promoted for Brain Health and Cognitive Performance. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 26(4), 265–272.
<https://doi.org/10.1089/acm.2019.0447>

- Debnath, S., Tejovathi, R., Babu, N., & Kumar, T. H. H. (2019). An Overview on Food & Drug Interactions. *Pharma Times*, 49(April 2017), 1–8.
- Deng, J., Zhu, X., Chen, Z., Chun, H. F., Sek Kwan, H., Ho Wong, C., Yi Shek, K., Zuo, Z., & Ning Lam, T. (2017). A Review of Food – Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs*, October, 1–23. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0832-z>
- Espiritu, M. J., Chen, J., Yadav, J., Larkin, M., Pelletier, R. D., Chan, J. M., Gc, J. B., Natesan, S., & Harrelson, J. P. (2020). Special Section on Natural Products : Experimental Approaches to Elucidate Disposition Mechanisms and Predict Pharmacokinetic Drug Interactions Mechanisms of Herb-Drug Interactions Involving Cinnamon and CYP2A6 : Focus on Time-Dependent Inhibition by Cinn. *Drug Metabolism and Disposition*, 48(October), 1028–1043. <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000087>
- Fattori, V., S.N. Hohmann, M., C. Rossaneis, A., A. Pinho-Ribeiro, F., & A. Verri Jr., W. (2016). Capsaicin : Current Understanding of Its Mechanisms and Clinical Uses. *Molecules*, 21(844), 1–33. <https://doi.org/10.3390/molecules21070844>
- Felker, P., Bunch, R., & Leung, A. M. (2016). Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma , their precursor concentrations in brassica vegetables , and associated potential risk for hypothyroidism. *Nutrition Reviews*, March, 1–11. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv110>
- Guengerich, F. P., & Avadhani, N. G. (2018). Roles of Cytochrome P450 in Metabolism of Ethanol and Carcinogens. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1032, 15–35. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-98788-0>
- Guo, X., & Mei, N. (2016). Aloe vera : A review of toxicity and

- adverse clinical effects. *Journal of Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Review*, 34(2), 77–96.
<https://doi.org/10.1080/10590501.2016.1166826>. Aloe
- Honigford, C. R., Aburub, A., & Fadda, H. M. (2018). A Simulated Stomach Duodenum Model Predicting the Effect of Fluid Volume and Prandial Gastric Flow Patterns on Nifedipine Pharmacokinetics From Cosolvent-Based Capsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.07.023>
- Kafle, A., Mohapatra, S. S., & Sarma, J. (2018). Food-drug interaction: A review. *The Pharma Innovation Journal*, 7(1), 114–118.
- Ke, J., Li, M., Huo, Y., Cheng, Y., Guo, S., Wu, Y., Zhang, L., Ma, J., Liu, A.-J., & Han, Y. (2021). The Synergistic Effect of Ginkgo biloba Extract 50 and Aspirin Against Platelet Aggregation. *Drug Design, Development and Therapy*, 15(August), 3543–3560.
- Koo, M., Im, C., & Song, S. (2019). Interactions of ginseng with therapeutic drugs. *Archives of Pharmacal Research*, August, 1–17. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01184-3>
- Koziolk, M., Alcaro, S., Augustijns, P., Basit, A. W., Grimm, M., Hens, B., Hoad, C. L., Jedamzik, P., Madla, C. M., Maliepaard, M., Marciani, L., Maruca, A., Parrott, N., Pávek, P., Porter, C. J. H., Reppas, C., Riet-nales, D. Van, Rubbens, J., Statelova, M., ... Corsetti, M. (2019). s The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134(April), 31–59.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>
- Koziolk, M., Carrière, F., & Porter, C. J. H. (2018). Lipids in the Stomach – Implications for the Evaluation of Food Effects on Oral Drug Absorption. *Pharmaceutical Research*, February, 1–26.

- Kwon, Y., Chung, T., & Lee, Y. (2020). A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. *Journal of Medicinal Food*, 23(1), 1–9. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4459>
- Lacruz-pleguezuelos, B., Piette, O., Garranzo, M., Peres-Serratno, D., Mileseciv, J., Espinosa, I., Carrillo de Santau Pau, E., Pau, D. S., Molina, A. R. De, & Laguna, T. (2023). FooDrugs : a comprehensive food – drug interactions database with text documents and transcriptional data. *Database*, 9, 1–13.
- Mouly, S., Lloret-linares, C., Sellier, P., Sene, D., & Bergmann, J. (2016). Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacological Research*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.038>
- Murdiana, H. E. (2022). *Interaksi Obat dengan Obat Makanan, Vitamin, & Produk Herbal*. Pustaka Baru Press.
- Mutschler, J., Grosshans, M., & Soyka, M. (2016). Current Findings and Mechanisms of Action of Disulfiram in the Treatment of Alcohol Dependence. *Pharmacopsychiatry*, February, 1–5.
- Nehlig, A. (2018). Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Pharmacological Reviews*, 70(April), 384–411. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014407>
- Ötles, S., & Senturk, A. (2014). Food and Drug Interactions: A General Review. *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria*, 13(1), 89–102.
- Pastorino, G., Cornara, L., Rodrigues, F., & Oliveira, M. B. P. P. (2018). Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy Research*, 32(June), 2323–2339. <https://doi.org/10.1002/ptr.6178>
- Petric, Z., Žuntar, I., Putnik, P., & Bursak Kovacevic, D. (2021).

- Food – Drug Interactions with Fruit Juices. *Foods*, 10, 1–14.
- Rajan, R., Roy, A. D., Todi, S. K., Dutta, P., Chatterjee, T. K., Lahiri, S., & Sengupta, A. (2018). A review article on impact of drug food interactions and its prevention. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 3(4), 40–43.
- Ramanathan, M. R., & Penzak, S. R. (2016). Pharmacokinetic Drug Interactions with Panax ginseng. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, November, 1–13. <https://doi.org/10.1007/s13318-016-0387-5>
- Reinders, I., Visser, M., & Schaap, L. (2017). Body weight and body composition in old age and their relationship with frailty. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 20, 11–15. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000332>
- Ronis, M. J. J. (2016). Effects of soy containing diet and isoflavones on cytochrome P450 enzyme expression and activity expression and activity. *Drug Metabolism Review*, 2532(July), 1–12. <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1206562>
- Sankaralingam, S., Kim, R. B., & Padwal, R. S. (2015). The Impact of Obesity on the Pharmacology of Medications Used for Cardiovascular Risk Factor Control. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 167–176. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.10.025>
- Snr, W. S., Bashatah, A., & Basil A Al-Rawi, M. (2022). Evaluation of Knowledge of Food – Drug and Alcohol – Drug Interactions Among Undergraduate Students at King Saud University – An Observational Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 15(November), 2623–2633.
- Soleimani, V., Sahebkar, A., & Hosseinzadeh, H. (2018). Turmeric (Curcuma longa) and its major constituent (

- curcumin) as nontoxic and safe substances : Review. *Phytotherapy Research*, January, 1–11. <https://doi.org/10.1002/ptr.6054>
- Teodoro, A. J. (2019). Editorial Bioactive Compounds of Food : Their Role in the Prevention and Treatment of Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 4–7. <https://doi.org/10.1155/2019/3765986>
- Toro-Ramos, T., Paley, C., Pi-sunyer, F. X., & Gallagher, D. (2015). Body composition during fetal development and infancy through the age of 5 years. *European Journal of Clinical Nutrition*, June, 1–11. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.117>
- Tsujimoto, M., Agawa, C., Ueda, S., Yamane, T., Kitayama, H., Terao, A., Fukuda, T., Minegaki, T., & Nishiguchi, K. (2017). Inhibitory Effects of Juices Prepared from Individual Vegetables on CYP3A4 Activity in Recombinant CYP3A4 and LS180 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(9), 1561–1565.
- Unlu, A., Nayir, E., Kalenderoglu, M. D., Kirca, O., & Ozdogan, M. (2016). Curcumin (Turmeric) and cancer. *Journal of BUON*, 21(5), 1050–1060.
- Varghese, S., Kubatka, P., Rodrigo, L., Gazdikova, K., Fedotova, J., Zulli, A., Kruzliak, P., Büsselberg, D., Varghese, S., Kubatka, P., Rodrigo, L., Gazdikova, K., Fedotova, J., Zulli, A., Kruzliak, P., & Chili, D. B. (2016). Chili pepper as a body weight-loss food. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1258044>
- Violi, Francesco; YH Lip, Gregory; Pignatelli, Pasquale; Pastori, D. (2016). Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists : Is It Really True ? A Systematic Review. *Medicine*, 95(10), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002895>

- W. Harskamp-van Ginkel, M., D Hill, K., Becker, K., Testoni, D., Cohen-Wolkwiez, M., Gonzales, D., S Barrett, J., K Benjamin Jr, D., A. Siegel, D., Banks, P., & M. Watt, Ke. (2015). Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity A Systematic Review. *JAMA Pediatrics*, 1–8. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.132>
- Xu, W., Choi, H.-K., & Huang, L. (2017). State of Panax ginseng Research : A Global Analysis. *Molecules*, 22, 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules22091518>
- Zawiah, M., Id, A. Y., Khan, A. H., Al-ashwal, F. Y., Matar, A., Alkhawaldeh, B., Nassar, R., Id, R. A., & Ahmed, A. A. (2020). Food-drug interactions : Knowledge among pharmacists in Jordan. *PLOS ONE*, 15(6), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234779>
- Ziani, K., Negrei, C., Ioniță, C., Musuc, A. M., Predoi, V. P., Ioana, D., & Mititelu, M. (2022). Drug-Food Interactions: The Influence On The Patients’s Therapeutic Plan. *FARMACIA*, 70(5), 1–13.

PROFIL PENULIS



apt. Annisa Farida Muti, S.Farm., M.Sc.

Penulis merupakan dosen tetap Program Studi Farmasi Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional (UPN) “Veteran” Jakarta. Penulis menyelesaikan Pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apotekernya di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga tahun 2009, dan Magister Ilmu Farmasi (Farmasi Klinik) di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada tahun 2011. Penulis aktif dalam kegiatan penelitian, pengabdian kepada Masyarakat, dan publikasi ilmiah yang berorientasi di bidang farmakologi dan farmasi klinis di Indonesia. Hingga awal tahun 2025, penulis telah memiliki delapan Hak Kekayaan Intelektual berupa Hak Cipta. Di sela waktunya, penulis

telah menghasilkan beberapa buku seperti Apoteker dan Swamedikasi (ISBN: 9786347037701), *Herbal Medicine in Stroke* (ISBN: 9786234193121) dan Sehat dengan Rempah (ISBN: 9786236956175). Penulis pernah memperoleh penghargaan sebagai Peringkat Pertama Pembuatan E-Modul di lingkungan Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional (UPN) “Veteran” Jakarta; serta mendapatkan beberapa hibah penelitian, hibah pengabdian kepada masyarakat dan hibah inkubator bisnis. Penulis juga terlibat dalam beberapa seminar/ workshop/ pelatihan dan juga menjadi *reviewer* pada jurnal nasional dan internasional.

BAB 10

INTERAKSI OBAT DENGAN PRODUK HERBAL

I Gusti Agung Ayu Kartika
Universitas Hindu Negeri I Gusti Bagus Sugriwa Denpasar
E-mail: ayukartika@uhnsugriwa.ac.id

A. PENDAHULUAN

Dalam beberapa tahun terakhir, minat terhadap obat herbal semakin meningkat. Banyak orang memilih herbal sebagai alternatif atau pelengkap pengobatan medis, baik untuk menjaga kesehatan maupun mengatasi berbagai penyakit. Alasan utamanya adalah karena herbal dianggap lebih alami, lebih aman, dan memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan obat kimia. Di Indonesia, penggunaan tanaman obat sudah menjadi bagian dari budaya yang diwariskan secara turun-temurun. Namun, tanpa pemahaman yang tepat, penggunaan herbal bisa menimbulkan risiko, terutama jika dikombinasikan dengan obat medis.

Interaksi antara obat herbal dan obat medis bisa terjadi ketika kandungan aktif dalam herbal memengaruhi cara kerja obat dalam tubuh. Efeknya bisa bervariasi, mulai dari meningkatkan atau menurunkan efektivitas obat hingga menimbulkan efek samping yang berbahaya. Misalnya, St. John's Wort dapat mempercepat metabolisme beberapa obat, sehingga menurunkan efektivitasnya. Sebaliknya, jus grapefruit justru bisa meningkatkan kadar obat dalam darah dan meningkatkan risiko efek samping.

Selain memengaruhi metabolisme obat, beberapa herbal juga bisa memperkuat atau menghambat efek obat tertentu. Di Indonesia, banyak tanaman herbal populer yang berpotensi berinteraksi dengan obat medis. Sayangnya, tidak semua pasien

menyadari adanya kemungkinan interaksi ini. Banyak yang mengonsumsi herbal tanpa berkonsultasi dengan dokter, sehingga meningkatkan risiko efek yang tidak diinginkan. Menurut penelitian, sebanyak 13,2% responden mengombinasikan herbal dengan obat konvensional. Total sebanyak 13,5% mengalami interaksi yang menguntungkan, 18,9% mengalami interaksi merugikan, dan 67,6% tidak mengalami interaksi (Pane et al., 2021).

Bagi tenaga medis, memahami interaksi antara obat herbal dan obat medis sangat penting agar dapat memberikan informasi yang tepat kepada pasien. Komunikasi yang baik antara pasien dan tenaga kesehatan diperlukan agar penggunaan herbal tetap aman dan efektif. Masyarakat juga perlu lebih bijak dalam mengonsumsi herbal, tidak hanya karena faktor tradisi atau tren, tetapi juga dengan mempertimbangkan aspek ilmiah dan keamanannya.

Tulisan di bab ini hadir untuk memberikan pemahaman yang lebih luas mengenai interaksi antara obat herbal dan obat medis. Dengan menjelaskan mekanisme interaksi, contoh-contoh nyata, serta panduan penggunaannya, diharapkan tenaga medis dan masyarakat umum dapat lebih waspada dan cermat dalam memanfaatkan herbal. Dengan pemahaman yang baik, herbal dapat digunakan secara optimal tanpa mengorbankan keamanan dan efektivitas terapi medis yang sedang dijalani.

B. KONSEP INTERAKSI OBAT DAN HERBAL

Interaksi antara obat herbal dan obat sintetis terjadi ketika zat aktif dalam kedua jenis obat tersebut berinteraksi dalam tubuh, baik dengan meningkatkan, menurunkan, atau mengubah efek farmakologis yang dihasilkan. Interaksi ini dapat bersifat sinergis, di mana kombinasi obat meningkatkan efektivitas terapi, atau antagonis, di mana salah satu obat menghambat efek obat lainnya. Fenomena ini menjadi perhatian penting karena

- diseases—A cross-sectional insight from Alkharj, Saudi Arabia. *PLoS ONE*, 19(1 JANUARY), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295116>
- Aykan, D. A., & Aykan, A. C. (2019). Factors Associated With the Concomitant Use of Cardiovascular Drugs and Dietary Herbal Products: A Cross-Sectional Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 24(2), 146–152. <https://doi.org/10.1177/1074248418794938>
- Cziple, S., Nagy, M., Mladěnka, P., Toth, J., & Oemonom, T. (2023). Pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions-part I. Herbal medicines of the central nervous system. *PeerJ*, 11, 1–51. <https://doi.org/10.7717/peerj.16149>
- Jia, W. W., Lu, C., Lin, G., & Ge, G. B. (2022). Editorial: Pharmacokinetics of herbal medicines and herb-drug interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 13(December), 1–3. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1107777>
- Kintoko, K., Ananda, A. N., Ridho, A. R., Makati, A. C., Yanti, A. A., Wahyuni, D., Maghfirah, Y. S., & Isnaini, I. (2023). Herbal - Synthetic Drug Interactions. *MAGNA MEDICA Berkala Ilmiah Kedokteran Dan Kesehatan*, 10(2), 211. <https://doi.org/10.26714/magnamed.10.2.2023.211-220>
- Liao, P. J., Mao, C. T., Chen, T. L., Deng, S. T., & Hsu, K. H. (2019). Factors associated with adverse drug reaction occurrence and prognosis, and their economic impacts in older inpatients in Taiwan: A nested case-control study. *BMJ Open*, 9(5). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026771>
- Pane, M. H., Rahman, A. O., & Ayudia, E. I. (2021). Gambaran Penggunaan Obat Herbal pada Masyarakat Indonesia dan Interaksinya terhadap Obat Konvensional. *Journal of Medical Studies*, 1(1), 40–62.
- Rombolà, L., Scuteri, D., Marilisa, S., Watanabe, C., Morrone,

- L. A., Bagetta, G., & Corasaniti, M. T. (2020). Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and drugs: Their mechanisms and clinical relevance. *Life*, 10(7), 1–30. <https://doi.org/10.3390/life10070106>
- Sundhani, E., Lukitaningsih, E., Nurrochmad, A., & Nugroho, A. E. (2022). Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) and andrographolide: A systematic review. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 11(2), 154–165. <https://doi.org/10.34172/jhp.2022.20>
- Surana, A. R., Agrawal, S. P., Kumbhare, M. R., & Gaikwad, S. B. (2021). Current perspectives in herbal and conventional drug interactions based on clinical manifestations. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00256-w>
- Williamson, E., Driver, S., & Baxter, K. (2009). *Stockley's Herbal Medicines Interaction* (E. Williamson, S. Driver, & K. Baxter (eds.)). Pharmaceutical Press.

PROFIL PENULIS



I Gusti Agung Ayu Kartika

Penulis lahir di Mengwi, 26 September 1991. Penulis menempuh Pendidikan Sarjana Farmasi di Program Studi Farmasi FMIPA UNUD (2009-2013), kemudian melanjutkan Pendidikan Profesi Apoteker di Program Studi Profesi Apoteker FMIPA UNUD (2013-2014). Pendidikan Magister dan Doktor Farmasi selanjutnya ditempuh di Sekolah Farmasi ITB di bidang Farmakologi. Penulis juga pernah mengikuti program Sandwich di Sungkyunkwan University dan Mahidol University serta program Post Doctoral di Universitas Gadjah Mada. Saat ini penulis bertugas sebagai dosen Herbal di Program Studi Yoga Kesehatan Fakultas Brahma Widya UHN I Gusti Bagus Sugriwa Denpasar. Penulis pernah

mendapatkan pendanaan penelitian dari Direktorat Jenderal Bimbingan Masyarakat Hindu dan Kemendikbudristek. Penulis juga aktif pada kegiatan pengabdian masyarakat seputar Herbal. Saat ini sedang mengembangkan diri sebagai penulis dan editor buku. Beberapa buku hasil karya penulis yaitu Harmoni untuk Hidup Sehat, Statistika, Teknologi Kimia Bahan Alam, Etnofarmakologi Ragam Tumbuhan Obat Indonesia, Antioksidan dan Kesehatan, Kewirausahaan di Era Digital, Pendekatan Klinis dan Fitoterapi: Gangguan Sistem Kardiovaskular, Konsep Pengobatan Tradisional dan Pendekatan Holistik, serta Apoteker dan Swamedikasi.

BAB 11

METODE ANALISIS INTERAKSI OBAT

Zimon Pereiz
Universitas Palangka Raya, Palangka Raya
E-mail: zimonpereiz@mipa.upr.ac.id

A. PENDAHULUAN

Metode analisis interaksi obat adalah pendekatan untuk mengidentifikasi dan memahami dampak yang muncul ketika dua atau lebih obat digunakan secara bersamaan. Interaksi obat dapat memengaruhi efektivitas terapi atau menimbulkan efek samping yang berpotensi merugikan. Metode ini sangat penting dalam dunia farmasi dan kedokteran untuk memastikan keamanan dan kualitas terapi pasien. Secara garis besar, analisis interaksi obat dapat dilakukan melalui pendekatan berbasis literatur, studi eksperimental, simulasi komputer, hingga pemantauan data klinis.

Metode pertama adalah dengan menggunakan literatur ilmiah dan basis data obat seperti Lexicomp, Micromedex, atau DrugBank. Basis data ini memberikan informasi detail tentang interaksi obat yang sudah diketahui, seperti mekanisme, tingkat keparahan, dan rekomendasi manajemen. Metode ini praktis dan cepat untuk digunakan oleh tenaga medis sebagai panduan klinis. Namun, data dalam basis data hanya mencakup penelitian yang telah diterbitkan dan mungkin tidak mencakup kombinasi obat baru.

Metode lainnya adalah studi eksperimental, baik *in vitro* maupun *in vivo*. Studi *in vitro* dilakukan di laboratorium untuk melihat bagaimana obat memengaruhi enzim metabolisme atau reseptor tertentu, seperti enzim sitokrom P450. Studi *in vivo* menggunakan model hewan untuk mengetahui bagaimana obat

berinteraksi dengan sistem biologis. Meskipun metode ini memerlukan sumber daya yang besar, itu membantu mengungkap mekanisme biologis di balik interaksi obat-obatan. Hasilnya belum tentu dapat diterapkan secara langsung pada manusia (Nafisah et al., 2023).

Selain itu, simulasi farmakokinetik dan farmakodinamik yang dilakukan dengan komputer semakin populer di era modern. Teknik ini menggunakan algoritma untuk memprediksi interaksi obat berdasarkan data farmakologi. Simulasi ini sangat berguna untuk menilai kombinasi obat baru yang belum diuji secara klinis. Namun, meskipun simulasi ini efisien, hasil prediksinya masih perlu divalidasi melalui studi klinis atau eksperimental (Kamaluddin, 2022).

Analisis retrospektif data pasien dan farmakovigilans sangat penting di tingkat klinis. Dengan menggunakan data rekam medis elektronik, efek samping yang dilaporkan dan pola penggunaan obat dapat diidentifikasi. Untuk melacak interaksi yang jarang terjadi, sistem farmakovigilans global seperti WHO *Uppsala Monitoring Centre* atau FDA *MedWatch* mengumpulkan data dunia nyata. Meskipun bergantung pada kualitas dan kelengkapan data yang dikumpulkan, metode ini menawarkan wawasan bermanfaat (Akombi et al., 2017).

Keseluruhan metode tersebut saling melengkapi dalam analisis interaksi obat. Dalam praktik, tenaga medis sering menggabungkan metode, seperti memanfaatkan basis data obat untuk skrining awal, diikuti dengan konsultasi farmasi atau simulasi komputer untuk mengevaluasi interaksi lebih lanjut. Dengan kombinasi ini, pasien dapat mendapatkan terapi yang aman, berhasil, dan sesuai dengan kebutuhan mereka.

B. STUDI LITERATUR DAN BASIS DATA OBAT

Studi literatur dan basis data obat adalah salah satu metode utama dalam analisis interaksi obat. Metode ini melibatkan

memberikan informasi lebih relevan dalam konteks pasien. Selain itu, bioinformatika dan analisis retrospektif data pasien semakin penting untuk memahami mekanisme interaksi obat di dunia nyata. Dengan menggunakan data besar dan teknik analitik canggih seperti pembelajaran mesin, bioinformatika memungkinkan peneliti untuk menemukan pola yang tersembunyi dan memprediksi risiko interaksi obat yang mungkin tidak terdeteksi sebelumnya.

Terlepas dari itu, keterbatasan masing-masing metode harus dipertimbangkan. Sebagai contoh, sementara metode bioinformatika dan analisis retrospektif membutuhkan data yang akurat dan representatif, studi eksperimental dapat menghadapi masalah terkait biaya dan validitas hasil pada manusia. Oleh karena itu, sangat disarankan untuk menggunakan metode secara terintegrasi dan komprehensif untuk memperoleh hasil yang lebih valid dan dapat diandalkan. Secara keseluruhan, analisis interaksi obat yang komprehensif berperan penting dalam meningkatkan keselamatan pasien dan efektivitas terapi. Dengan kombinasi berbagai pendekatan, termasuk pemantauan dan pelaporan efek samping, kita dapat lebih baik memahami dampak potensial dari interaksi obat dalam populasi yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

- Akombi, B. J., Agho, K. E., Hall, J. J., Merom, D., Astell-Burt, T., & Renzaho, A. M. N. (2017). Stunting and severe stunting among children under-5 years in Nigeria: A multilevel analysis. *BMC Pediatrics*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0770-z>
- Ayuchecaria, N., Oksal, E., Sri Martani, N., Kartika Komara, N., & Pereiz, Z. (2024). SKRINING FITOKIMIA DAN UJI ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAUN HANJUANG MERAH (*Cordyline fruticose*) TERHADAP

- BAKTERI *Staphylococcus epidermidis*. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 7(1), 86–94.
<https://doi.org/10.36387/jifi.v7i1.1683>
- Beladona, S. U. M., Pereiz, Z., & Nugroho, W. (2023). Sosialisasi Pembuatan Sabun Padat dengan Penambahan Minyak Atsiri dari Kopi di SMAN 4 Palangka Raya Socialization on Making Solid Soap from Coffee Essential Oil in SMAN 4 Palangka Raya. *Nawasena: Journal of Community Service*, 01(01), 13–19. <https://e-journal.upr.ac.id/index.php/JCS/index>
- Kamaluddin, M. T. (2022). Peran Herbal Dalam Farmakologi Terapi. *Conferences of Medical Sciences Dies Natalis Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya*, 4(1), 12–19. <https://doi.org/10.32539/confmednatahisunsri.v4i1.110>
- Lamakaratea, S., Banne, Y., Nahora, E. M., Wullura, A. C., & Sapiun, D. S. R. Z. (2022). Gangguan Kesehatan Akibat Merkuri Dalam Kosmetika. *Jurnal Poltekkes Kemenkes Manado*, 1(2), 505–517.
- Liansyah, T. M. (2015). Malnutrisi Pada Anak Balita. *Jurnal Buah Hati*, 11(1), 1–12.
- Lingkungan, J. B., Neneng, L., Ngazizah, F. N., Oksal, E., & Pereiz, Z. (2025). *BioLink THE EFFECT OF ORGANIC BIOFERTILIZER FROM BSF LARVAE (Hermetia illucens) AND LOCAL MICROORGANISM ON THE GROWTH OF CAISIM MUSTARD PLANTS*. 11(2), 117–126. <https://doi.org/10.31289/biolink.v11i2.13289>
- Masruroh, S., & Purnomo, T. (2023). Analisis Kandungan Logam Berat Tembaga (Cu) pada Tumbuhan Akuatik sebagai Indikator Pencemaran di Sungai Brantas Mojokerto. *LenteraBio : Berkala Ilmiah Biologi*, 13(1), 131–140. <https://doi.org/10.26740/lenterabio.v13n1.p131-140>
- Nafisah, Z., Baktir, A., & Pereiz, Z. (2023). Konstruksi Pustaka Metagenom Prokariot Dari Permukaan Eucheuma Cottonii

- Untuk Mencari Gen Penyandi K-Karaginase. *Jurnal Indonesia Sosial Teknologi*, 4(4), 497–507. <https://doi.org/10.59141/jist.v4i4.613>
- Pereiz, Z., Oksal, E., Angel, J., Suma, A., & Afli, F. (2024). *Teknik Pengelolaan Sanitasi Lingkungan untuk Meningkatkan Kesadaran Kesehatan Masyarakat*. 7, 2–8.
- Pereiz, Z., Oksal, E., Sylvani, M. M., & Irawan, A. (2025). *The Potential of Ironwood as an Activated Carbon Adsorbent for Heavy Metal Mercury (Hg) using the Pyrolysis Method Potensi Kayu Ulin Sebagai Adsorben Karbon Aktif Untuk Logam Berat Merkuri (Hg) Menggunakan Metode Pirolisis*. 19(1), 25–36.
- Pereiz, Z., Pebriyanto, Y., Naulita Turnip, O., Maya Sylvani, M., Karelius, K., Putra Ramdhani, E., Chuchita, C., Agnestisia, R., Horale Pasaribu, M., & Prasetya Toepak, E. (2023). Synthesis of MIL-100(Fe)@Fe₃O₄ from Magnetic Zircon Mining Waste Modified by CTAB for Naphthol Dye in Water Removal. *BIO Web of Conferences*, 79. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20237912005>
- Prely, H., Herledan, C., Caffin, A. G., Baudouin, A., Larbre, V., Maire, M., Schwiertz, V., Vantard, N., Ranchon, F., & Rioufol, C. (2022). Real-life drug–drug and herb–drug interactions in outpatients taking oral anticancer drugs: comparison with databases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148(3), 707–718. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03645-z>
- Qowasmi, F. N., Sudarti, & Yushardi. (2023). Efektivitas Larva Black Soldier Fly (Maggot) sebagai Metode Alternatif Penguraian Sampah Organik. *Jurnal Teknologi Pendidikan Dan Pembelajaran | E-ISSN: 3026-6629*, 1(2), 179–184. <https://jurnal.kopusindo.com/index.php/jtpp/article/view/32>
- Ratna Kumalasari, M., Pereiz, Z., & Chuchita, C. (2023). Pengaruh pH Agen Pereduksi Serin Terhadap Sintesis

- Nanopartikel Emas. *COMSERVA Indonesian Journal of Community Services and Development*, 2(12), 2912–2918.
<https://doi.org/10.59141/comserva.v2i12.727>
- Sarwar, M., & Salman, M. (2015). Insecticides Resistance in Insect Pests or Vectors and Development of Novel Strategies to Combat Its Evolution. *International Journal of Bioinformatics and Biomedical Engineering*, 1(3), 344–351.
<http://www.aiscience.org/journal/ijbbe><http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
- Segah, H., Oksal, E., Pereiz, Z., & Supriyati, W. (2024). *PENGUJIAN KUALITAS ARANG DARI SERBUK ULIN DENGAN 2 METODE PENGERINGAN*. 42(2).
- Sundari, U. Y. (2024). Pedoman Teori Metodologi Penelitian. In *Brigham Young University* (Vol. 1, Issue 69).
- Suryani, Y. (2011). Bioremediasi Limbah Merkuri Dengan Menggunakan Mikroba Pada Lingkungan Yang Tercemar. *Istek*, 5(1–2), 139–148.

PROFIL PENULIS



Zimon Pereiz

Penulis merupakan dosen kimia di Universitas Palangka Raya, dengan bidang keahlian Kimia Fisika. Lahir di kota Surakarta pada 22 Juli 1991 dan dibesarkan di kota D.I. Yogyakarta. Riwayat Pendidikan baik Tingkat S-1 (Angkatan 2009) maupun S-2 (Angkatan 2016) di kampus Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan program studi Kimia. Judul skripsi : “Optimasi Konsentrasi Ninhidrin dalam Analisis Aspartam secara Spektrofotometri UV-Visible dan Aplikasinya untuk Analisis Minuman Energi”. Judul tesis : “Adsorben Core Shell Magnetik $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ Termodifikasi CTAB dengan Abu Vulkanik sebagai Sumber Silika untuk Adsorpsi Anion Permanganat” Dosen pembimbing skripsi dan tesis : Prof. Dr. Endang Tri Wahyuni, MS dan Dr.rer.nat Nurul Hidayat Aprilita, S.Si., M.Si.

BAB 12

INTERAKSI OBAT

DALAM PENGOBATAN KOMBINASI

Esti Ambar Widyaningrum
Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri
E-mail: esti.ambar@iik.ac.id

A. PENDAHULUAN

Penggunaan terapi kombinasi dalam praktik klinis merupakan strategi umum untuk meningkatkan efektivitas pengobatan berbagai kondisi medis, seperti penyakit kardiovaskular, infeksi, dan gangguan psikiatri. Namun, kombinasi beberapa obat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat yang dapat mempengaruhi hasil terapi dan keselamatan pasien. Interaksi obat dapat dikategorikan menjadi interaksi farmakokinetik, yang mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat; serta interaksi farmakodinamik, yang melibatkan perubahan efek farmakologis akibat kombinasi obat (Harlyanti Muthma'innah Mashar et al, 2023).

Dalam beberapa dekade terakhir, angka kejadian penyakit kardiovaskular mengalami peningkatan yang signifikan. Berdasarkan penelitian, individu dengan kondisi kardiovaskular (CVD) memiliki kecenderungan lebih tinggi mengalami interaksi obat dibandingkan dengan kelompok pasien lainnya akibat penggunaan obat yang lebih kompleks dan jumlah yang lebih banyak (Jeddi *et al.*, 2022). Selain itu juga disebabkan adanya pengaruh gangguan jantung terhadap metabolisme obat. Prevalensi potensi interaksi obat pada pasien CVD yang telah dilaporkan sebelumnya berkisar antara 21,3% hingga 96,9% (Diksis *et al.*, 2019; Jeddi *et al.*, 2022; Sepehri *et al.*, 2012).

Faktor seperti adanya penyakit penyerta, penggunaan banyak obat sekaligus (polifarmasi), usia lanjut, kompleksitas regimen terapi, serta jenis obat yang diresepkan membuat pasien CVD lebih rentan mengalami potensi interaksi obat dengan obat (Akbar *et al.*, 2021).

Studi oleh Sumartin dan Sukandar (2023) juga menyoroti prevalensi tinggi interaksi obat pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, terutama melibatkan golongan obat seperti Angiotensin II Reseptor Bloker (ARB), calcium channel blocker, dan antikoagulan. Penelitian ini menekankan pentingnya pemahaman mekanisme interaksi obat untuk mencegah efek merugikan dalam terapi kombinasi (Sumartin *et al.*, 2024)

Selain itu, penelitian oleh Ihsan *et al.* (2021) mengidentifikasi potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia yang menjalani terapi kombinasi antipsikotik. Hasilnya menunjukkan bahwa 92% pasien mengalami potensi interaksi, dengan tingkat keparahan mayor sebesar 54% . Temuan ini menggarisbawahi perlunya kehati-hatian dalam meresepkan terapi kombinasi dan pentingnya pemantauan untuk mengidentifikasi serta mengelola potensi interaksi obat (Ihsan *et al.*, 2023).

Di lingkungan apotek, sebuah penelitian mengidentifikasi bahwa dari 896 resep polifarmasi yang dianalisis, 63,5% memiliki potensi interaksi obat, dengan mayoritas bersifat moderat dan melibatkan mekanisme farmakodinamik. Temuan ini menggarisbawahi perlunya kehati-hatian dalam meresepkan terapi kombinasi dan pentingnya pemantauan untuk mengidentifikasi serta mengelola potensi interaksi obat (Reyaan *et al.*, 2021).

Pemahaman serta pengelolaan interaksi obat dalam terapi kombinasi merupakan hal penting dalam praktik farmasi klinis. Oleh karena itu, diperlukan kehati-hatian dalam proses

pemantauan yang hati-hati terhadap penggunaan obat, pemanfaatan teknologi informasi farmasi untuk mendeteksi interaksi secara otomatis, serta pendidikan yang baik untuk pasien dan tenaga medis mengenai potensi interaksi. Pendekatan deprescribing juga dapat menjadi salah satu strategi penting dalam mengurangi penggunaan obat yang tidak diperlukan, sehingga menurunkan risiko terjadinya interaksi obat yang tidak diinginkan. Secara keseluruhan, dengan pengelolaan yang cermat dan kolaboratif antara profesional kesehatan, serta penggunaan teknologi yang mendukung, terapi kombinasi dapat dilakukan dengan lebih aman dan efektif, mengurangi potensi dampak negatif dari interaksi obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, Z., Rehman, S., Khan, A., Khan, A., Atif, M., & Ahmad, N. (2021). Potential drug–drug interactions in patients with cardiovascular diseases: findings from a prospective observational study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40545-021-00348-1>
- Angela, N.; Adisasmito, W. (2019). Computerized Physician Order Entry (CPOE) in Reducing Medication Error: A Narrative Review. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit Indonesia*, 5(3). <https://doi.org/10.7454/arsi.v5i3.3030>
- Diksis, N., Melaku, T., Assefa, D., & Tesfaye, A. (2019). Potential drug–drug interactions and associated factors among hospitalized cardiac patients at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia. *SAGE Open Medicine*, 7. <https://doi.org/10.1177/2050312119857353>
- Hammar, T., Hamqvist, S., Zetterholm, M., Jokela, P., & Ferati, M. (2021). Current Knowledge about Providing Drug–Drug Interaction Services for Patients—A Scoping Review.

- Pharmacy*, 9(2), 69.
<https://doi.org/10.3390/pharmacy9020069>
- Hapsari, B.T.; Zulfa, T., & Anastasia, L. (2024). Potensi Interaksi Obat Pada Peresepan di Poliklinik Diabetes Rawat Jalan di RS X Surabaya. *Pharmacy Medical Journal*, 7(1), 27–33.
- Harlyanti Muthma'innah Mashar et al. (2023). *Interaksi Obat* Penerbit Cv.Eureka Media Aksara.
- Ihsan, S., Sabarudin, S., Asriani, W. O., & Nurwati, A. (2023). Analisis Potensi Interaksi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 8(2), 252.
<https://doi.org/10.20961/jpscr.v8i2.71423>
- Jeddi, F. R., Nabovati, E., Peykani, F., Anvari, S., & Toolaroud, P. B. (2022). Potential Drug-Drug Interactions in a Cardiac Center: Development of Simple Software for Pattern Identification. *Journal of Tehran University Heart Center*, 17(4), 215–222. <https://doi.org/10.18502/jthc.v17i4.11610>
- Reeve, E., Thompson, W., & Farrell, B. (2017). Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *European Journal of Internal Medicine*, 38, 3–11.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.021>
- Reyaan, I. B. M., Kuning, C., & Adnyana, I. K. (2021). Studi Potensi Interaksi Obat pada Resep Polifarmasi di Dua Apotek Kota Bandung. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 11(3), 145.
<https://doi.org/10.22146/jmpf.56931>
- Salasanti, C. D., Permana, M. D., & Idacahyati, K. (2024). Interaksi Obat Pada Pasien Sindrom Koroner Akut Di Rsud

- Kota Banjar. *Journal of Pharmacopolium*, 6(2), 60–67.
<https://doi.org/10.36465/jop.v6i2.1252>
- Saragih, T. J., Fahriati, A. R., & Yuni, S. (2022). *Studi Potensi Interaksi Obat Dengan Obat Golongan Daerah Ciledug*. 2(1), 11–25.
- Sepehri, G., Khazaelli, P., Dahooie, F. A., Sepehri, E., & Dehghani, M. R. (2012). *Prevalence of Potential Drug Interactions in an Iranian General Hospital*. February, 75–79.
- Shyr, Z. A., Cheng, Y. S., Lo, D. C., & Zheng, W. (2021). Drug combination therapy for emerging viral diseases. *Drug Discovery Today*, 26(10), 2367–2376.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.05.008>
- Sumartin, Y., Sukandar, E. Y., Studi, P., Farmasi, M., Farmasi, F., Jenderal, U., & Yani, A. (2024). *Studi Interaksi Obat-Obat Jantung Yang Dilakukan Terhadap Orang Sehat: Tinjauan Sistematis*. 9(2), 128–146.
<https://doi.org/10.26874/kjif.v9i2.669>
- Toews, M. L., & Bylund, D. B. (2005). Pharmacologic principles for combination therapy. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(4), 282–289.
<https://doi.org/10.1513/pats.200504-037SR>
- Vo, T. H. (2016). *Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions : development and validation of the CLEO multidimensional tool Thi Ha Vo To cite this version : HAL Id : tel-01315619 Évaluation de l ' impact potentiel des interventions pharmaceutiques : dév.*
- Widyaningrum, E. A., Fitriani, M., Nur, R., Irawati, S., Fajriyah, S., Kurniawati, E., & Lestari, T. P. (2024). *Factors Affecting Potentially Inappropriate Medications (PIMs) Based on STOPP / START Criteria in Geriatric Patients at RSUD Dr . Soedomo Trenggalek*. 10(1).
<https://doi.org/10.22487/j24428744.2024.v10.i1.16641>

Widyaningrum, EA.; Wardhani, KSPD.; Astuti, LW.; Suhartatik, S.; R., & Sari, EK.; (2021). Correlation Between the Number of Prescribed Drugs and Potentially Inappropriate Medication (PIMs) Based on Beers Criteria in Geriatric Hypertension Outpatients at Dr. Soedomo Hospital in Trenggalek. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 7(3), 260–270. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2021.v7.i3.15662>

PROFIL PENULIS



apt. Esti Ambar Widyaningrum, M.Farm.

Lulus S1 dan Apoteker dari Universitas Airlangga Surabaya serta Magister Ilmu Farmasi (Farmasi Klinis) Universitas Surabaya. Menjadi salah satu staf pengajar di Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri sejak April 2019. Penulis adalah dosen pengampu mata kuliah swamedikasi, teknik komunikasi dan konseling serta farmasi klinis di Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata. Penulis aktif melakukan penelitian di bidang klinis komunitas termasuk dalam kajian polifarmasi serta potensi interaksi obat dengan obat pada berbagai populasi.

BAB 13

DAMPAK INTERAKSI OBAT PADA PENGEMBANGAN OBAT BARU

Loso Judijanto
IPOSS, Jakarta
E-mail: losojudijantobumn@gmail.com

A. PENDAHULUAN

Interaksi obat merupakan salah satu aspek penting dalam bidang farmasi yang berpengaruh besar terhadap keamanan dan efektivitas pengobatan. Pemahaman yang mendalam tentang interaksi obat diperlukan untuk mengembangkan obat baru yang aman dan efektif. Dengan menganalisis interaksi obat, pengembang obat dapat meminimalkan risiko efek samping, meningkatkan efektivitas terapi, dan mempercepat proses pengembangan. Selain itu interaksi obat juga menjadi fokus dalam regulasi kesehatan global untuk memastikan obat yang beredar memenuhi standar keamanan dan efektivitas. Oleh karena itu interaksi obat menjadi topik yang esensial dalam pengembangan obat modern.

1. Definisi dan Pentingnya Interaksi Obat

Interaksi obat mengacu pada perubahan efek farmakologis suatu obat yang terjadi akibat pengaruh obat lain, makanan, atau faktor eksternal. Efek interaksi ini bisa berupa peningkatan atau penurunan efektivitas obat atau bahkan menimbulkan toksisitas. Contohnya adalah kombinasi obat antikoagulan warfarin dengan antibiotik seperti ciprofloxacin yang dapat meningkatkan risiko perdarahan karena gangguan metabolisme warfarin di hati. Interaksi obat dapat menyebabkan hingga 30% dari semua

kejadian efek samping obat yang dilaporkan, terutama pada pasien lansia dan dengan terapi polifarmasi (R. Smith, 2022).

Pentingnya memahami interaksi obat terletak pada potensi dampak terhadap keselamatan pasien. Pasien dengan terapi polifarmasi seperti yang mengidap penyakit kronis atau kondisi komorbiditas memiliki risiko tinggi mengalami interaksi obat. Pemahaman tentang interaksi obat memungkinkan dokter untuk menyesuaikan terapi sesuai dengan kebutuhan pasien, mengurangi risiko efek samping, dan meningkatkan efektivitas pengobatan.

Dalam konteks pengembangan obat, analisis interaksi obat menjadi keharusan. Setiap molekul obat yang baru dikembangkan harus dievaluasi untuk potensi interaksi dengan obat lain yang umum digunakan. Penghambat enzim CYP450 sering terlibat dalam interaksi obat yang signifikan. Dengan menganalisis mekanisme ini pengembang dapat menciptakan molekul obat yang lebih aman untuk digunakan dalam kombinasi terapi.

Peningkatan pemahaman tentang interaksi obat juga didukung oleh kemajuan teknologi di bidang farmasi. Pendekatan *in silico* yang menggunakan simulasi komputer untuk memprediksi interaksi molekul, memungkinkan pengembangan obat baru dengan risiko interaksi yang lebih rendah. Regulasi dari badan kesehatan global seperti FDA dan EMA juga mewajibkan pengembang obat untuk menyertakan data interaksi obat dalam laporan uji klinis sebelum obat diizinkan beredar di pasaran.

2. Kategori dan Jenis-Jenis Interaksi Obat

Interaksi obat dapat dikategorikan ke dalam tiga jenis utama yaitu farmakokinetik, farmakodinamik, dan interaksi lainnya yang berbasis mekanisme. Kategori farmakokinetik mencakup proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat.

Secara keseluruhan, interaksi obat merupakan elemen kunci dalam pengembangan obat baru. Memahami dan mengatasi interaksi ini sangat penting untuk keberhasilan pengembangan terapi yang aman dan efektif. Kolaborasi global, inovasi teknologi, dan desain obat yang rasional akan terus membentuk masa depan pengembangan obat dan meningkatkan perawatan pasien.

Dalam menghadapi tantangan ini, berbagai strategi telah dikembangkan, seperti pemanfaatan teknologi canggih untuk mendeteksi potensi interaksi dan pendekatan personal medicine untuk meminimalkan risiko. Regulasi yang ketat juga memainkan peran penting dalam memastikan keamanan dan keberlanjutan pengembangan obat. Dengan kolaborasi lintas disiplin dan inovasi berkelanjutan, diharapkan pengembangan obat baru dapat menghasilkan terapi yang lebih aman dan efektif bagi masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, M., Smith, R., & Taylor, J. (2020). Multidisciplinary collaboration in drug interaction research. *Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 35(4), 452–460.
- Cheng, H., Liu, X., & Wang, Y. (2023). Regulatory policies for drug safety: Addressing drug-drug interactions. *International Journal of Drug Policy*, 56(3), 678–690.
- Huang, W. (2023). In Silico Approaches in Drug Development: Addressing Interaction Challenges. *Journal of Drug Design*, 19(4), 456–470.
- Johnson, D., Kim, H., & Park, J. (2023). Herbal-drug interactions: Insights from post-marketing surveillance. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, 48(1), 91–102.
- Johnson, T., & Kim, H. (2024). Global Challenges in Drug Interaction Research: A Collaborative Approach.

- International Journal of Pharmacology*, 67(1), 89–101.
- Johnson, T. R., Patel, K., & Brown, L. (2022). Pharmacogenomics and personalized medicine. *Clinical Pharmacokinetics*, 49(7), 1234–1248.
- Kumar, A., & Singh, M. (2024). Economic implications of regulatory compliance in drug development. *Pharmaceutical Economics*, 17(3), 198–210.
- Lee, J. (2023). Classification Systems for Drug Interactions: A Comprehensive Review. *Pharmacology Today*, 12(2), 234–249.
- Lee, J., Park, H., & Kim, S. (2021). Structure-based drug design to minimize drug interactions. *Molecular Drug Discovery Journal*, 22(2), 102–115.
- Lee, R., Patel, S., & Cho, K. (2020). Synergistic effects of drug combinations in cancer treatment. *Oncology Reviews*, 14(4), 245–256.
- Martinez, F. (2021). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Drug Interaction Studies. *Current Drug Research*, 45(1), 123–135.
- Smith, D., Green, R., & White, A. (2023). Bioinformatics in predicting drug interactions. *Bioinformatics in Medicine*, 40(1), 77–89.
- Smith, J., & Taylor, L. (2021). Advances in pharmacokinetic modeling for drug-drug interaction prediction. *Journal of Drug Metabolism & Disposition*, 49(3), 301–310.
- Smith, R. (2022). Drug Interactions in Modern Medicine: Risks and Strategies. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(3), 345–356.
- Zhang, H., & Wang, X. (2022). Impact of gastrointestinal factors on drug bioavailability: A clinical perspective. *Clinical Pharmacokinetics*, 61(2), 147–159.

PROFIL PENULIS



Loso Judijanto

Penulis adalah peneliti yang bekerja pada lembaga penelitian IPOSS Jakarta. Penulis dilahirkan di Magetan pada tanggal 19 Januari 1971. Penulis menamatkan pendidikan *Master of Statistics* di *the University of New South Wales*, Sydney, Australia pada tahun 1998 dengan dukungan beasiswa ADCOS (*Australian Development Cooperation Scholarship*) dari Australia. Sebelumnya penulis menyelesaikan Magister Manajemen di Universitas Indonesia pada tahun 1995 dengan dukungan beasiswa dari Bank Internasional Indonesia. Pendidikan sarjana diselesaikan di Institut Pertanian Bogor pada Jurusan Statistika – FMIPA pada tahun 1993 dengan dukungan beasiswa dari KPS-Pertamina. Penulis menamatkan Pendidikan dasar hingga SMA di Maospati, Sepanjang karirnya, Penulis pernah ditugaskan untuk menjadi anggota Dewan Komisaris dan/atau Komite Audit pada beberapa perusahaan/lembaga yang bergerak di berbagai sektor antara lain pengelolaan pelabuhan laut, telekomunikasi seluler, perbankan, pengembangan infrastruktur, sekuritas, pembiayaan infrastruktur, perkebunan, pertambangan batu bara, properti dan rekreasi, dan pengelolaan dana perkebunan. Penulis memiliki minat dalam riset di bidang kebijakan publik, ekonomi, keuangan, *human capital*, dan *corporate governance*.

INTERAKSI OBAT DALAM PERSPEKTIF KIMIA

Buku Interaksi Obat dalam Perspektif Kimia membahas secara mendalam tentang mekanisme interaksi obat dari sudut pandang kimia, yang memiliki peran signifikan dalam pengembangan obat serta penerapannya dalam terapi medis. Buku ini menguraikan konsep-konsep dasar interaksi obat, termasuk bagaimana molekul obat berinteraksi dengan tubuh dan lingkungan sekitarnya. Selain itu, dijelaskan pula proses kimiawi yang mendasari efektivitas serta potensi reaksi obat, baik yang diinginkan maupun yang tidak diharapkan. Pembahasan dari berbagai topik, seperti reaksi kimia yang terjadi di tingkat molekuler, mekanisme metabolisme obat dalam tubuh, hingga aspek farmakokinetik dan farmakodinamik yang memengaruhi kinerja obat. Pembahasan ini juga dilengkapi dengan tinjauan terhadap faktor-faktor eksternal yang dapat memengaruhi interaksi obat, seperti kondisi fisik pasien, penggunaan kombinasi obat, serta lingkungan biokimia tubuh. Selain teori, buku ini menyajikan aplikasi praktis dalam pengembangan obat baru dan pengoptimalan terapi. Dengan pendekatan berbasis kimia yang sistematis, buku ini memberikan wawasan yang relevan bagi mahasiswa, peneliti, dan praktisi di bidang farmasi, kimia, dan kesehatan. Tidak hanya itu, buku ini juga mengulas tantangan dan peluang dalam memahami kompleksitas interaksi obat, serta memberikan ide untuk pengembangan metode penelitian yang lebih maju.



FUTURE SCIENCE

Jl. Terusan Surabaya, Gang 1 A No. 71 RT 002 RW 005,
Kel. Sumbersari, Kec. Lowokwaru, Kota Malang,
Provinsi Jawa Timur.
Website : www.futuresciencepress.com



IKAPI
IKATAN KEMAHAMATAN INDONESIA

No. 348/JTI/2022

ISBN 978-634-7216-51-9 (PDF)



9

786347

216519