



EDITOR

Dr.dr. I Made Christian Binekada, M.Repro, SpB.Subsp.Onk(K)
Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm., M.Imun
apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes

Interaksi Obat

Harlyanti Muthma'innah Mashar | Muhammad Ilyas Y | Liganda Endo Mahata
Munir Alinu Mulki | Reny Haryani | Rahmadhani Tyas Angganawati | Ismail
Kinik Darsono | Suhaera | Aprilya Sri Rachmayanti | Nidaul Hasanah
Suci Fitriani Sammulia | Gestina Aliska

Interaksi Obat

Buku ini dibagi dalam 13 bab, menerangkan tentang dasar-dasar interaksi obat sampai dengan interaksi obat pada kondisi penyakit tertentu. Adapun susunan pokok bahasan dalam dalam buku ini adalah sebagai berikut.

Bab 1 Dasar Interaksi Obat

Bab 2 Interaksi Obat Farmasetik

Bab 3 Interaksi Obat Farmakokinetik

Bab 4 Interaksi Obat Farmakodinamik

Bab 5 Interaksi Obat dalam Saluran Cerna

Bab 6 Interaksi Obat Sewaktu Transport dalam Darah

Bab 7 Interaksi Obat yang Berhubungan dengan Metabolisme

Bab 8 Interaksi Obat dan Makanan

Bab 9 Interaksi Obat dengan Obat Herbal

Bab 10 Interaksi Obat pada Sediaan Topikal

Bab 11 Interaksi Obat pada Obat Sistem Gastrointestinal

Bab 12 Interaksi Obat pada Obat Sistem Saraf Pusat

Bab 13 Interaksi pada Penyakit Hati



☎ 0858 5343 1992
✉ eurekaediaaksara@gmail.com
📍 Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-623-151-304-5



INTERAKSI OBAT

Harlyanti Muthma'innah Mashar, M.Sc
Dr apt. Muhammad Ilyas Y., M.Imun
dr. Liganda Endo Mahata, M.Biomed
apt. Munir Alinu Mulki, M.Farm
apt. Reny Haryani, S.Farm., M.Si
apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin
apt. Ismail, S.Farm., M.Sc
dr. Kinik Darsono, MMed. Ed
Suhaera.,S.Farm.,M.Pharm.Sci
apt.Aprilya Sri Rachmayanti.,M.Farm
apt. Nidaul Hasanah, M. Clin. Pharm
apt. Suci Fitriani Sammulia, S.Farm., M.Sc
Dr. dr. Gestina Aliska, Sp.FK



PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

INTERAKSI OBAT

- Penulis** : Harlyanti Muthma'innah Mashar, M.Sc
Dr apt. Muhammad Ilyas Y., M.Imun
dr. Liganda Endo Mahata, M.Biomed
apt. Munir Alinu Mulki, M.Farm
apt. Reny Haryani, S.Farm., M.Si
apt. Rahmadhani Tyas Angganawati,
M.Farm.Klin
apt. Ismail, S.Farm., M.Sc
dr. Kinik Darsono, MMed. Ed
Suhaera.,S.Farm.,M.Pharm.Sci
apt.Aprilya Sri Rachmayanti.,M.Farm
apt. Nidaul Hasanah, M. Clin. Pharm
apt. Suci Fitriani Sammulia, S.Farm., M.Sc
Dr. dr. Gestina Aliska, Sp.FK
- Editor** : Dr. dr. I Made Christian B, M.Repro.SpB,
Onk(K)
Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, S.Farm.,
M.Imun
apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes
- Penyunting** : Arfiyan Sukmadi, M.Tr.Kep
- Desain Sampul** : Ardyan Arya Hayuwaskita
- Tata Letak** : Herlina Sukma
- ISBN** : 978-623-151-304-5
- Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, JULI 2023**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2023

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku “Interaksi Obat” ini. Penulisan buku ini bertujuan untuk memperkaya ilmu pengetahuan mengenai interaksi obat sebagai upaya untuk melakukan pencegahan akan terjadinya interaksi dan umumnya untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

Buku ini dibagi dalam 13 bab, menerangkan tentang dasar-dasar interaksi obat sampai dengan interaksi obat pada kondisi penyakit tertentu. Adapun susunan pokok bahasan dalam buku ini adalah sebagai berikut.

Bab 1 Dasar Interaksi Obat

Bab 2 Interaksi Obat Farmasetik

Bab 3 Interaksi Obat Farmakokinetik

Bab 4 Interaksi Obat Farmakodinamik

Bab 5 Interaksi Obat dalam Saluran Cerna

Bab 6 Interaksi Obat Sewaktu Transport dalam Darah

Bab 7 Interaksi Obat yang Berhubungan dengan Metabolisme

Bab 8 Interaksi Obat dan Makanan

Bab 9 Interaksi Obat dengan Obat Herbal

Bab 10 Interaksi Obat pada Sediaan Topikal

Bab 11 Interaksi Obat pada Obat Sistem Gastrointestinal

Bab 12 Interaksi Obat pada Obat Sistem Saraf Pusat

Bab 13 Interaksi pada Penyakit Hati

Dengan tersusunnya buku ini, penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah mendukung terselesainya buku ini.

Penulis berharap buku ini dapat memberikan manfaat dan dapat membantu para pembaca dan pengguna untuk dapat memahami dengan lebih baik lagi hal-hal yang berkaitan dengan interaksi obat. Akhir kata, saran serta kritik sangat penulis harapkan demi kesempurnaan penulisan buku interaksi obat selanjutnya.

Kendari, Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xi
BAB 1 DASAR INTERAKSI OBAT.....	1
A. Pendahuluan	1
B. Klasifikasi Interaksi Obat	3
C. Mekanisme Interaksi Obat	4
D. Implikasi Klinis Interaksi Obat	5
E. Tipe-Tipe Interaksi Obat	6
F. Faktor yang Mempengaruhi Interaksi Obat.....	7
G. Manajemen Interaksi Obat pada Pasien	9
H. Peran Praktisi Klinik dalam Penanganan Interaksi Obat.....	10
DAFTAR PUSTAKA	12
BAB 2 INTERAKSI OBAT FARMASETIK	16
A. Definisi.....	16
B. Jenis Interaksi Obat Secara Farmasetik	18
DAFTAR PUSTAKA.....	27
BAB 3 INTERAKSI OBAT FARMAKOKINETIK.....	28
A. Pendahuluan	28
B. Mekanisme Interaksi Farmakokinetik	29
C. Manfaat Analisis Interaksi Obat Pada Tahap Farmakokinetik	38
DAFTAR PUSTAKA.....	40
BAB 4 INTERAKSI OBAT FARMAKODINAMIK.....	42
A. Pendahuluan	42
B. Prinsip Dasar Farmakodinamik	43
C. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Interaksi Obat ..	48
D. Jenis-Jenis Interaksi Obat Farmakodinamik.....	50
DAFTAR PUSTAKA.....	58
BAB 5 INTERAKSI OBAT DALAM SALURAN CERNA.....	59
A. Pendahuluan	59
B. Faktor Fisiologis yang Mempengaruhi Penghantaran Obat Oral	60

	C. Interaksi Farmakokinetik.....	69
	DAFTAR PUSTAKA	78
BAB 6	INTERAKSI OBAT SEWAKTU TRANSPORT DALAM DARAH.....	80
	A. Pendahuluan.....	80
	B. Ikatan Obat-Protein.....	81
	C. Induksi atau Inhibisi Protein Transporter Obat	87
	DAFTAR PUSTAKA	89
BAB 7	INTERAKSI OBAT YANG BERHUBUNGAN DENGAN METABOLISME.....	91
	A. Pendahuluan.....	91
	B. Metabolisme Obat	92
	C. Enzim Sitokrom P450 (CYP).....	97
	D. Interaksi Obat Farmakokinetik (Metabolisme)	99
	E. Inhibitor Enzim Sitokrom P450 (CYP).....	100
	F. Induksi Enzim Sitokrom P450 (CYP).....	103
	DAFTAR PUSTAKA	113
BAB 8	INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN.....	117
	A. Pendahuluan.....	117
	B. Jenis Interaksi Obat dan Makanan.....	117
	C. Dampak Interaksi Obat dan Makanan pada Kesehatan.....	120
	D. Kesimpulan.....	122
	DAFTAR PUSTAKA	123
BAB 9	INTERAKSI OBAT DENGAN OBAT HERBAL.....	125
	A. Pendahuluan.....	125
	B. Penggunaan Obat Herbal Pada Kelompok Tertentu	126
	C. Perbedaan Penggunaan Obat Herbal	128
	D. Penggunaan Obat Herbal	132
	E. Interaksi Obat Antara Obat Herbal dan Konvensional	134
	F. Variabilitas Obat Herbal	134
	G. Mekanisme Interaksi Obat.....	135
	H. Isoenzim sitokrom P450.....	136
	I. Protein Pengangkut Obat	139
	J. Interaksi Farmakodinamik	140

	DAFTAR PUSTAKA.....	143
BAB 10	INTERAKSI OBAT PADA SEDIAAN TOPIKAL.....	145
	A. Pendahuluan.....	145
	B. Sifat Kimia Obat Pada Sediaan Topikal.....	146
	C. Mekanisme Kerja Obat.....	148
	D. Mekanisme Kerja Sediaan Topikal.....	149
	E. Contoh Interaksi Obat Pada Sediaan Topikal.....	153
	F. Interaksi antara Beberapa Jenis Obat Topikal.....	155
	G. Penanganan dan Pencegahan Interaksi Obat Pada Sediaan Topikal.....	156
	DAFTAR PUSTAKA.....	159
BAB 11	INTERAKSI OBAT PADA SISTEM GASTROINTESTINAL.....	161
	A. Variabilitas pH Sistem Gastrointestinal.....	161
	B. Variabilitas Waktu Transit Sistem Gastrointestinal.....	162
	C. Interaksi Obat vs Obat Sistem Gastrointestinal.....	164
	DAFTAR PUSTAKA.....	186
BAB 12	INTERAKSI OBAT PADA OBAT SISTEM SARAF PUSAT.....	187
	A. Pengenalan Interaksi Obat pada Sistem Saraf Pusat.....	187
	B. Jenis-Jenis Interaksi Obat Pada Sistem Saraf Pusat.....	190
	C. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Interaksi Obat Pada Sistem Saraf Pusat.....	195
	D. Efek Interaksi Obat Pada Sistem Saraf Pusat.....	199
	E. Contoh Interaksi Obat Pada Sistem Saraf Pusat.....	203
	F. Strategi Manajemen dan Pencegahan Interaksi Obat pada Sistem Saraf Pusat.....	207
	DAFTAR PUSTAKA.....	214
BAB 13	INTERAKSI PADA PENYAKIT HATI.....	216
	A. Pendahuluan.....	216
	B. Peran Hati dalam Eliminasi Obat.....	217
	C. Perubahan Farmakokinetik Obat Pada Penyakit Hati.....	218
	D. Interaksi Obat Pada Berbagai Penyakit Hati.....	225

E. Strategi Pengelolaan Interaksi Obat Pada Penyakit	
Hati	227
F. Kesimpulan.....	231
DAFTAR PUSTAKA	232
TENTANG PENULIS	235

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Konsep dan Jalur Umum Metabolisme Obat	93
Gambar 2	Metabolisme Fase I oleh CYP450s; Oksidasi, Reduksi, dan Hidrolisis.....	95
Gambar 3	Kontribusi enzim yang berbeda untuk metabolisme obat. UGT, UDG glucuronosyltransferase; FMO, monooxygenase yang mengandung flavin; NAT, N-acetyltransferase; MAO, monoamin oksidase.....	95
Gambar 4	Konsep Eliminasi Obat.....	97
Gambar 5	Enzim sitokrom P450 (CYP). Penamaan Enzim sitokrom P450 (CYP 450) (a); Fraksi isoform CYP spesifik berkontribusi pada 248 metabolisme obat (b).....	98
Gambar 6	Fraksi obat yang digunakan secara klinis dimetabolisme oleh isoform P450 dan faktor yang mempengaruhi variabilitas. Faktor variabilitas penting ditunjukkan dengan huruf tebal dengan arah pengaruh yang mungkin ditunjukkan (↑, peningkatan aktivitas; ↓, penurunan aktivitas).....	99
Gambar 7	Inhibitor dan Induser Enzim	100
Gambar 8	Gambaran dari penghambatan metabolisme oleh P450.....	101
Gambar 9	Jenis penghambatan reversibel.....	102
Gambar 10	Gambaran dari induksi enzim CYP450	104
Gambar 11	Bagian-bagian Otak	187

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Contoh bentuk interaksi obat secara farmasetik.....	25
Tabel 2	Interaksi Obat pada proses Absorpsi	30
Tabel 3	Klasifikasi Substrat isozim sitokrom P450 dengan substrat induktor dan inhibitor metabolismenya	35
Tabel 4	P-Glycoprotein Substrat	38
Tabel 5	Interaksi aditif atau sinergis	51
Tabel 6	Interaksi antagonis atau berlawanan	54
Tabel 7	Contoh obat yang berinteraksi pada fase distribusi	82
Tabel 8	Kondisi yang dapat mempengaruhi konsentrasi albumin.....	85
Tabel 9	Kondisi yang dapat mempengaruhi konsentrasi α 1-asam glikoprotein.....	87
Tabel 10	Obat yang mempengaruhi p-glikoprotein	88
Tabel 11	Enzim sitokrom P450 (CYP) Family CYP1, CYP2, dan CYP3 yang terlibat dalam metabolisme obat	98
Tabel 12	Farmakologi: CYPs metabolisme obat utama dalam tubuh manusia.	106
Tabel 13	Variabilitas pH Sistem Gastrointestinal.....	161
Tabel 14	Estimasi Waktu Transit Gastrointestinal	163
Tabel 15	Interaksi Obat vs Obat - Antasida	166
Tabel 16	Interaksi Obat vs Obat - Penghambat Reseptor H ₂	171
Tabel 17	Interaksi Obat vs Obat - PPI	181
Tabel 18	Interaksi Obat vs Obat - Sukralfat.....	184
Tabel 19	Bioavailabilitas Oral untuk Obat dengan Rasio Ekstraksi Hepatik Moderat-Tinggi pada Sirosis Hati	220
Tabel 20	Perubahan Ekspresi Transporter pada Sirosis Hati.....	223
Tabel 21	Perubahan Patofisiologi dan Farmakokinetik pada Sirosis Hati	227
Tabel 22	Klasifikasi Keamanan Obat pada Sirosis Hati.....	230



INTERAKSI OBAT



BAB 1 | DASAR INTERAKSI OBAT

Harlyanti Muthma'innah Mashar, M.Sc

A. Pendahuluan

Penggunaan obat yang rasional merupakan penggunaan obat yang sesuai dengan kebutuhan klinis pasien, antara lain dosis, jangka waktu penggunaan, serta biaya yang rendah untuk pasien. Penggunaan obat yang rasional dapat meningkatkan kualitas hidup dan kesejahteraan masyarakat (Cipolle et al., 2012).

Di sisi lain, penggunaan obat yang tidak rasional telah diidentifikasi sebagai permasalahan utama dalam perawatan Kesehatan. Sekitar 50% dari semua obat digunakan secara tidak rasional (Cole et al., 2015). Faktor yang menyebabkan terjadi ketidakrasionalan dalam penggunaan obat meliputi ketidaktepatan dalam persepan, proses penyiapan, dan distribusi obatnya, serta faktor dari kegagalan pasien dalam meminum obat. Permasalahan yang berkaitan dengan persepan obat menimbulkan efek samping dan potensi menjadi berbahaya bagi pasien, yang berakibat pada timbulnya permasalahan kesehatan pada masyarakat (Neto et al., 2017).

Permasalahan dalam pengobatan yang ditimbulkan antara lain disebabkan karena polifarmasi atau *multiple drug therapy*, penggunaan obat yang tidak tepat, biaya, penggunaan antibiotik dan sediaan injeksi secara berlebihan, serta penggunaan obat yang tidak tepat indikasi. Persepan bersama

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, A. R., Chedi, B. A. Z., Mohammed, K. G., & Haque, M. (2015). Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 5(5), 343–349. <https://doi.org/10.5455/njppp.2015.5.2005201557>
- Aghili, M., & Kasturirangan, M. N. (2021). Management of drugs–drug interactions among critically ill patients with chronic kidney disease: Impact of clinical pharmacist’s interventions. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 25(11), 1226–1231. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23919>
- Agustin, O. A., & Fitriyaningsih. (2020). Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Peresepan Pasien Rawat Jalan Di Apotek X Jambi. *Electronic Journal E-SEHAD*, 1(1), 1–10.
- Alomar, M. J. (2014). Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22(2), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003>
- Ansari, J. (2010). Drug interaction and pharmacist. *Journal of Young Pharmacists*, 2(3), 326–331. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66807>
- Cascorbi, I. (2012). Arzneimittelinteraktionen: Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen. *Deutsches Arzteblatt International*, 109(33–34), 546–556. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0546>
- Choi, Y. H., Lee, I. H., Yang, M., Cho, Y. S., Jo, Y. H., Bae, H. J., Kim, Y. S., & Park, J. D. (2021). Clinical significance of potential drug–drug interactions in a pediatric intensive care unit: A single-center retrospective study. *PLoS ONE*, 16(2 February), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246754>

- Cole, C., James, P., & Kargbo, A. (2015). An evaluation of the prescribing patterns for under-five patients at a Tertiary Paediatric Hospital in Sierra Leone. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 6(4), 109. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.168051>
- Feng, X., Zhu, L., & Zhou, Q. (2017). *Feng2017 (interacciones farmacocineticas)*. 1225–1239.
- Gitawati, R. (2008). Interaksi Obat dan Implikasinya. In *Media Litbang Kesehatan* (Vol. 18, Issue 4, pp. 175–184).
- Hermann, R., Derendorf, H., von Richter, O., & Rostami-Hodjegan, A. (2018). Core Entrustable Professional Activities in Clinical Pharmacology: Pearls for Clinical Practice: Drug-Drug and Food-Drug Interactions. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(6), 704–716. <https://doi.org/10.1002/jcph.1088>
- Jeyamani, S. V. P., Azarudeen, J. M., Divakar, B., Kumar, J. S., & Kumar, C. S. K. (2018). Drug interaction. *International Journal of Pharmacy*, 8(2), 43–45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1984.tb06506.x>
- Leão, D. F. L., de Moura, C. S., & de Medeiros, D. S. (2014). Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciencia e Saude Coletiva*, 19(1), 311–318. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014191.2124>
- Li, Y., Meng, Q., Yang, M., Liu, D., Hou, X., Tang, L., Wang, X., Lyu, Y., Chen, X., Liu, K., Yu, A. M., Zuo, Z., & Bi, H. (2019). Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(6), 1113–1144. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.001>
- Neto, L. M. R., Da Costa Junior, V. L., & Crozara, M. A. (2017). Potential drug interactions in outpatients. *Mundo Da Saude*, 41(1), 107–115. <https://doi.org/10.15343/0104-7809.20174101107115>

- Neves, L. M. B., Castro Silva, L. de, de Melo, M. T. B., Silva Nobre, Y. V., Paulino, E. T., Nogueira Ribeiro, Ê. A., Rodrigues, C. F. de S., & Rodrigues, A. K. B. F. (2022). Drug Interactions Pharmacology: A Narrative Review. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 17(1), 27–36. <https://doi.org/10.3844/ajptsp.2022.27.36>
- Niu, J., Straubinger, R. M., & Mager, D. E. (2019). Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* Author, 105(6), 1395–1406. <https://doi.org/10.1002/cpt.1434>
- NP, B. H., & Dandan, K. L. (2019). Identifikasi potensi interaksi antar obat pada resep umum di Apotek Kimia Farma 58 Kota Bandung bulan April 2019. *Farmaka*, 17(April), 57–64.
- Palleria, C., Di Paolo, A., Giofrè, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A., De Sarro, G., & Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(7), 600–609.
- Rasool, M. F., ur Rehman, A., Khan, I., Latif, M., Ahmad, I., Shakeel, S., Sadiq, M., Hayat, K., Shah, S., Ashraf, W., Majeed, A., Hussain, I., & Hussain, R. (2023). Assessment of risk factors associated with potential drug-drug interactions among patients suffering from chronic disorders. *PLoS ONE*, 18(1 January), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276277>
- Roberts, A. G., & Gibbs, M. E. (2018). Mechanisms and the clinical relevance of complex drugs–drug interactions. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 10, 123–134. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S146115>
- Scott, A., & Scott, G. N. (2013). Mechanisms of Drug Interactions. *Pharmacy Tech Topics*, 18(3), 1–24. <https://doi.org/10.1385/1-59259-924-9:041>

- Shetty, V., Chowta, M. N., Chowta K, N., Shenoy, A., Kamath, A., & Kamath, P. (2018). Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Medications Prescribed to Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Aging Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5728957>
- Siller-Matula, J. M., Trenk, D., Krähenbühl, S., Michelson, A. D., & Delle-Karth, G. (2014). Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y12 receptor inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(1), 2–13. <https://doi.org/10.1111/jth.12445>
- Snyder, B. D., Polasek, T. M., & Doogue, M. P. (2012). Drug interactions: Principles and practice. *Australian Prescriber*, 35(3), 85–88. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2012.037>
- Tari, L., Anwar, S., Liang, S., Cai, J., & Baral, C. (2011). Discovering drug-drug interactions: A text-mining and reasoning approach based on properties of drug metabolism. *Bioinformatics*, 27(13), i547–i553. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq382>

BAB 2

INTERAKSI OBAT FARMASETIK

Dr. apt. Muhammad Ilyas Y., M.Imun.

A. Definisi

Maraknya pemberian resep obat dalam bentuk racikan oleh dokter di Indonesia, merupakan salah satu faktor timbulnya interaksi obat pada pasien. Peracikan obat menjadi perhatian praktisi kesehatan, karena munculnya berbagai kejadian yang tidak dikehendaki seperti masalah farmasetik dan interaksi obat. Interaksi obat didefinisikan sebagai suatu keadaan perubahan efek suatu obat karena adanya obat lain, makanan, minuman, jamu, atau zat kimia dan kondisi lingkungan. Interaksi obat secara umum dapat terjadi karena penyalahgunaan yang disengaja atau karena kurangnya pengetahuan tentang bahan-bahan aktif yang terdapat dalam obat. Interaksi obat dianggap penting dalam terapi pasien bila berakibat menimbulkan efek toksisitas yang meningkat dan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi terutama bila berhubungan obat dengan indeks terapi yang sempit

Tingkat keparahan interaksi obat secara klinis dapat diklasifikasikan ke dalam tiga tingkatan yaitu minor, moderat, dan mayor. Suatu interaksi obat termasuk ke dalam kategori minor apabila efek yang ditimbulkan ringan dan tidak menyebabkan perubahan terapi. Interaksi obat termasuk kategori moderat terjadi apabila efek yang ditimbulkan dapat menyebabkan perubahan kondisi klinis dari pasien dan dapat

DAFTAR PUSTAKA

- Hansten, P. D. and John R. H., 2014, Drug Interactions Analysis and Management, Wolters Kluwer Health Inc. USA.
- Choi, J.H and Chang, M.K., 2017, Food and Drugs Interactions, J. Lifestyle Med. 7 (1): 1-9
- Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. *Drugs R D.* 2013;13(1):1-8. doi: 10.1007/s40268-013-0005-9.
- Tatro DS. Drug Interaction facts 2015: The authority on drug interactions. St. Louis, Mo.: Wolters Kluwer Health Facts & Comparisons; 2013.
- Baxter K (Ed). *Stockley's Drug Interactions*, Eighth edition. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- 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), 145-152.
- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestari, K., & Annisa, N. 2016. Potensi interaksi obat-obat pada resep polifarmasi: studi retrospektif pada salah satu Apotek di kota Bandung. *Jurnal farmasi klinik Indonesia*, 5(4), 288-292.
- Rochjana, Anna U. H., dkk., 2019. Masalah Farmasetika dan Interaksi Obat pada Resep Racikan Pasien Pediatri: Studi Retrospektif pada Salah Satu Rumah Sakit di Kabupaten Bogor. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, Vol. 8 (1), hlm 42-48

BAB 3

INTERAKSI OBAT FARMAKOKINETIK

dr. Liganda Endo Mahata, M. Biomed

A. Pendahuluan

Penggunaan obat-obatan seringkali melibatkan interaksi antara berbagai zat kimia dalam tubuh manusia. Aspek penting dalam interaksi obat adalah interaksi farmakokinetik, dimana farmakokinetik adalah studi yang membahas perjalanan obat dalam tubuh manusia yang terdiri dari proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat.

Interaksi farmakokinetik terjadi ketika penggunaan dua atau lebih obat secara bersamaan mempengaruhi proses farmakokinetik satu sama lain. Interaksi farmakokinetik menyebabkan perubahan kadar obat di dalam tubuh dengan mempengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat. Kondisi ini dapat mengubah efektivitas dan keamanan pengobatan. (Katzung, Kruidering and Trevor, 2019)

Penting untuk diketahui, interaksi farmakokinetik sebagai pisau bermata dua, satu sisi interaksi farmakokinetik dapat menyebabkan penurunan efektivitas pengobatan, peningkatan efek samping atau toksisitas, bahkan kegagalan terapi. Namun, interaksi farmakokinetik tidak selalu negatif. Dalam beberapa kasus, interaksi antara obat-obatan dapat direncanakan sehingga dapat mencapai efek yang diinginkan, seperti meningkatkan penyerapan obat atau mengurangi metabolisme obat yang berlebihan. (Gerber *et al.*, 2018)

DAFTAR PUSTAKA

- Carriers, M. (2021) 'Membrane Carriers and Transporters in Kidney Physiology and Disease', pp. 1-16.
- Daher, E. D. F. (2018) 'Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios', pp. 1-7. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107.
- Gareri, P. *et al.* (2008) 'Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation', *Annals of Pharmacotherapy*, 42(3), pp. 434-438. doi: 10.1345/aph.1K405.
- Gerber, W. *et al.* (2018) 'Beneficial pharmacokinetic drug interactions: A tool to improve the bioavailability of poorly permeable drugs', *Pharmaceutics*, 10(3), pp. 1-15. doi: 10.3390/pharmaceutics10030106.
- Greiner, B. *et al.* (1999) 'The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin', 104(2), pp. 147-153.
- Katzung, B., Kruidering, M. and Trevor, A. (2019) *Pharmacology Examination & Board Review (Twelfth Ed)*, McGraw-Hill Companies.
- Kennedy, C. (2020) 'Drug interactions Key points', *Medicine*, pp. 1-6. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.04.001.
- Ogawa, R. and Echizen, H. (2010) 'Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors', *Clinical Pharmacokinetics*, 49(8), pp. 509-533. doi: 10.2165/11531320-000000000-00000.
- Ogawa, R. and Echizen, H. (2011) 'Clinically significant drug interactions with antacids: An update', *Drugs*, 71(14), pp. 1839-1864. doi: 10.2165/11593990-000000000-00000.
- Palleria, C. *et al.* (2013) 'Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management', *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(7), pp. 600-609.

Teo, Y. L., Ho, H. K. and Chan, A. (2015) 'Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: Current understanding, challenges and recommendations', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(2), pp. 241-253. doi: 10.1111/bcp.12496.

BAB 4

INTERAKSI OBAT FARMAKODINAMIK

apt. Munir Alinu Mulki, M.Farm.

A. Pendahuluan

Interaksi obat farmakodinamik merupakan fenomena yang terjadi ketika dua atau lebih obat bekerja bersama untuk menghasilkan efek farmakologis yang diinginkan atau tidak diinginkan pada tubuh manusia. Pemahaman yang baik tentang interaksi obat farmakodinamik sangat penting dalam praktik klinis, karena dapat mempengaruhi keberhasilan terapi obat, keamanan pasien, dan hasil klinis secara keseluruhan. Ketika obat-obatan saling berinteraksi dalam tubuh, efeknya dapat menjadi lebih kuat atau lebih lemah, atau bahkan menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang interaksi obat farmakodinamik menjadi kunci dalam keberhasilan terapi yang optimal bagi pasien.

Bab ini menjelaskan pemahaman yang komprehensif tentang interaksi obat farmakodinamik, baik untuk para profesional kesehatan ataupun mahasiswa dalam bidang farmasi dan kedokteran. Dijelaskan berbagai aspek terkait interaksi obat farmakodinamik, termasuk prinsip dasar farmakodinamik, mekanisme aksi obat, jenis-jenis interaksi obat, juga menyajikan contoh-contoh interaksi obat farmakodinamik.

DAFTAR PUSTAKA

- Baxter, K. (2008). *Stockley's Drug Interactions* Eighth edition. Dalam *Pharmaceutical Press*.
- Brunton, L., Parker, K., Blumenthal, D., & Buxton, I. (2008). Goodman & Gilman's: Manual of Pharmacology and Therapeutics. Dalam *Pharmacology & Therapeutics* (Vol. 95).
- Corrie, K., & Hardman, J. G. (2020). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. Dalam *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* (Vol. 21, Nomor 5). <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.02.004>
- Golan, D. E., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2016). Principles of pharmacology: The pathophysiologic basis of drug therapy: Fourth edition. Dalam *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy: Fourth Edition*.
- Katzung, B. G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*, Fourteenth Edition. Dalam *Basic and Clinical Pharmacology*.
- Rodrigues, A. D. (2019). *Drug-Drug Interactions*, Second Edition. Dalam *Drug-Drug Interactions, Second Edition*. <https://doi.org/10.1201/9780429131967>
- Setiabudy, R., & Nafriadi, I. (2016). Farmakologi dan Terapi Edisi 6. Dalam *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*. FKUI.

BAB 5

INTERAKSI OBAT DALAM SALURAN CERNA

apt. Reny Haryani, S.Farm., M.Si

A. Pendahuluan

Formulasi obat dirancang untuk meningkatkan penghantaran obat secara spesifik di saluran pencernaan bagian atas atau bawah. Saluran pencernaan manusia sangat kompleks dan menunjukkan berbagai hambatan fisiologi yang mempengaruhi penghantaran obat. Saluran pencernaan atas terdiri atas mulut, faring, kerongkongan, lambung dan usus halus (duodenum), sedangkan bagian bawah saluran termasuk jejunum dan ileum dan usus besar (sekum, kolon dan rektum). Lingkungan fisiologis dalam saluran cerna juga mempengaruhi stabilitas dan kelarutan obat. Obat-obatan dapat mengubah fisiologi saluran pencernaan dan mempengaruhi penyerapan obat oral lain yang diberikan bersamaan. Obat yang dapat mengubah motilitas saluran cerna juga berdampak pada efektivitas oral pengiriman obat dengan mempengaruhi waktu hancur, disolusi dan atau absorpsi obat (Hua, 2020).

Pemberian obat secara oral merupakan rute pemberian yang paling nyaman dalam sistem penghantaran obat. Namun kesesuaian penggunaannya bergantung pada bioavailabilitas obat yang bersangkutan. Pengembangan obat merupakan strategi akurat dalam memprediksi penyerapan oral secara akurat (Youhanna and Lauschke, 2021). Pemberian obat bersama, obat herbal dan makanan mampu mengubah

DAFTAR PUSTAKA

- Blume, R.W.H. (2014) 'Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update', pp. 201–211. doi:10.1007/s40264-014-0144-0.
- Currie, G.M. (2021) 'Pharmacology , Part 2: Introduction to Pharmacokinetics', pp. 221–230. doi:10.2967/jnmt.117.199638.
- Homayun, B., Lin, X. and Choi, H. (2019) 'Challenges and Recent Progress in Oral Drug Delivery Systems for Biopharmaceuticals'. doi:10.3390/pharmaceutics11030129.
- Hua, S. (2020) 'Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Faktors', *Frontiers in Pharmacology*, 11(April), pp. 1–22. doi:10.3389/fphar.2020.00524.
- Marília, J. *et al.* (2018) 'Saúde mental e qualidade de vida de pessoas idosas Salud mental y calidad mental health and quality of life of', pp. 302–310.
- Neves, L.M.B. *et al.* (2022) 'Drug Interactions Pharmacology: A Narrative Review', *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 17(1), pp. 27–36. doi:10.3844/ajptsp.2022.27.36.
- Original, A. (2018) 'Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio Drugs with activity on the cytochrome P450 used by elderly at home'.
- Severino, P. *et al.* (2014) 'In Vivo Absorption of Didanosine Formulated in Pellets Composed of Chitosan Microspheres', 1050, pp. 1045–1050.
- Vinarov, Z. *et al.* (2021) 'European Journal of Pharmaceutical Sciences Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review', 162(March). doi:10.1016/j.ejps.2021.105812.

Weersma, R.K., Zhernakova, A. and Fu, J. (2020) 'Interaction between drugs and the gut microbiome', pp. 1510-1519. doi:10.1136/gutjnl-2019-320204.

Youhanna, S. and Lauschke, V.M. (2021) 'The Past, Present and Future of Intestinal In Vitro Cell Systems for Drug Absorption Studies', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(1), pp. 50-65. doi:10.1016/j.xphs.2020.07.001.

BAB 6

INTERAKSI OBAT SEWAKTU TRANSPORT DALAM DARAH

apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin

A. Pendahuluan

Setelah melewati fase absorpsi, secara cepat obat akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah (Preston, 2016). Obat-obat yang berada di aliran darah akan secara mudah menembus jaringan melalui mekanisme difusi pasif. Konsentrasi obat yang berada di jaringan biasanya berbeda dengan konsentrasi obat dalam plasma dikarenakan oleh berbagai faktor. Akumulasi obat di dalam jaringan tertinggi dapat ditemukan di organ hati, paru-paru, dan limpa. Proses distribusi obat dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah:

1. Ikatan dengan makromolekul
2. Perbedaan pH
3. Sifat kelarutan dalam lemak
4. Aliran darah (Trevor, dkk, 2015; Curry & Whelpton, 2023)

Seluruh obat akan didistribusikan ke tempat aksinya, kecuali obat-obat yang memiliki efek pada darah seperti antikoagulan (Curry & Whelpton, 2017). Transport obat ke jaringan dapat terjadi melalui ikatan obat dengan makromolekul seperti protein plasma, protein jaringan, enzim, dan asam nukleat (Curry & Whelpton, 2023). Dari sekian banyak protein plasma yang berinteraksi dengan obat-obatan,

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulhamid, S K., & Mousa, Y J. (2023). The pharmacokinetics of phenylbutazone and its interaction with dexamethasone in chicks. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 37, 137-142.
- Al-abdaly, Y Z., Saeed, M G., & Al-hashemi H M. (2021). Effect of methotrexate and aspirin interaction and its relationship to oxidative stress in rats. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 35, 151-156. DOI: 10.33899/ijvs.2020.126490.1335
- Asaumi, R., Nunoya, K., Yamaura, Y., Taskar, K S., & Sugiyama, Y. (2022). Robust physiologically based pharmacokinetic model of rifampicin for predicting drug-drug interaction via P-glycoprotein induction and inhibition in the intestine, liver, and kidney. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 11, 911-933. DOI:10.1002/psp4.12807.
- Baxter, Karen. (2010). *Stockley's Drug Interaction*. (9th ed). London : Pharmaceutical Press.
- Borges, R.S., Palheta, I.C., Ota S S B., Morais R B., Barros, V A., dkk. (2019). Toward of safer phenylbutazone derivates by exploration of toxicity mechanisms. *Molecules*, 24, 143. doi:10.3390/molecules24010143
- Caterina, P., Antonello, D P., Chiara, G., Chiara C., Giacomo, L., dkk. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of Research in Medical Science*, 18, 601-610.
- Curry, Stephen H, & Whelpton, Robin. (2023). *Drug Disposition and Pharmacokinetics*. (2nd ed). UK : John Wiley & Sons Ltd.
- Curry, Stephen H, & Whelpton, Robin. (2017). *Drug Disposition and Pharmacokinetics*. (1st ed). UK : John Wiley & Sons Ltd.
- Gounden, V., Vashisht, R., Jialal, I. (2022). Hypoalbuminemia. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526080/>

- Moman, R.N., Gupta, N., Varacallo, M. (2022) Physiology, Albumin. [Updated 2022 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
- Mullokanov, E., J, Ahn., A, Szalkiewicz, & M, Babayeva. (2014). Protein binding drug-drug interaction between warfarin and tizoxanide in human plasma. *Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 2, 1038.
- Preston, CL. (2016). Stockley's Drug Interaction. (11th ed). London : Pharmaceutical Press.
- Rodriguez, C G., Mujica, P., Gonzales, J I., LopeZ, A., Vargaz C., dkk. (2023). Probenecid, an old drug with potential new uses for central nervous system disorder and neuroinflammation. *Biomedicines*, 11, 1516. doi.org/10.3390/biomedicines11061516.
- Sinaga, Fajar Apollo. (2010). Interaksi Obat pada Distribusi Obat. *JURNAL Pengabdian Kepada Masyarakat*, 16, 47-59.
- Syukri, Yandri. (2018). Teknologi Sediaan Obat dalam Bentuk Solid. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Trevor, A J., Katzung, B G., & Kruidering-Hall, M. (2015). Pharmacology Examination & Board Review. New York : Mc Graw Hill Education.
- Tseng, Y J., Huang S Y., Kuo, C H., Wang C Y., Wang K C., & Wu C C. (2021). Faktor to influence the accuracy of albumin adjusted free valproic acid concentration. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120, 1114-1120. doi.org/10.1016/j.jfma.2020.09.004.

BAB 7 | INTERAKSI OBAT YANG BERHUBUNGAN DENGAN METABOLISME

apt. Ismail, S.Farm., M.Sc

A. Pendahuluan

Interaksi obat-obat dapat bersifat farmakodinamik atau farmakokinetik. Interaksi farmakodinamik terjadi ketika dua obat diminum pada waktu yang sama untuk memiliki efek aditif atau penangkal pada tubuh. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika satu obat mempengaruhi sifat penyerapan, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Interaksi obat berdasarkan perubahan metabolisme terutama disebabkan oleh efek pada isoenzim sitokrom P450 (CYP450). Penghambatan atau induksi isozim metabolisme obat CYP450 merupakan mekanisme yang paling umum dimana interaksi obat-obat yang penting secara klinis terjadi.

Obat yang berinteraksi dengan isoenzim CYP450 dapat diklasifikasikan sebagai substrat, induser, atau inhibitor. Beberapa obat merupakan substrat kompleks transporter, seperti P-glikoprotein (P-gp), yang diekspresikan dalam hepatosit dan sel usus, serta sel epitel tubulus ginjal, sawar darah-otak, dan plasenta. Transporter ini jika dihambat atau diinduksi dapat menyebabkan interaksi obat. (Benet et al., 2019; Carpenter et al., 2019; Patel et al., 2020; Tannenbaum and Sheehan, 2014). Tinjauan ini menyajikan bagaimana interaksi obat berdasarkan perubahan metabolisme.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldred, E.M., 2008. *Pharmacology: A Handbook for Complementary Healthcare Professionals*. Elsevier Health Sciences.
- Almazroo, O.A., Miah, M.K., Venkataramanan, R., 2017. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis* 21, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>
- Bechtold, B., Clarke, J., 2021. Multi-faktorial pharmacokinetic interactions: unraveling complexities in precision drug therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 17, 397–412. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1867105>
- Benet, L.Z., Bowman, C.M., Koleske, M.L., Rinaldi, C.L., Sodhi, J.K., 2019. Understanding drug-drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 46, 155–163. <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09626-7>
- Carpenter, M., Berry, H., Pelletier, A.L., 2019. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *afp* 99, 558–564.
- Coleman, T., Podgorski, M.N., Doyle, M.L., Scaffidi-Muta, J.M., Campbell, E.C., Bruning, J.B., De Voss, J.J., Bell, S.G., 2023. Cytochrome P450-catalyzed oxidation of halogen-containing substrates. *J Inorg Biochem* 244, 112234. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112234>
- Hakkola, J., Hukkanen, J., Turpeinen, M., Pelkonen, O., 2020. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol* 94, 3671–3722. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02936-7>
- Li, H., Sheng, Y., Li, W., Yuan, L., 2022. Recent Advances in Molecular Fluorescent Probes for CYP450 Sensing and Imaging. *Chemosensors* 10, 304. <https://doi.org/10.3390/chemosensors10080304>

- Maddi, S., Goud, T., Srivastava, P., Ilhan, E., Ugurlu, T., Kerimoglu, O., 2017. Cytochrome P450 Enzymes, Drug Transporters and their Role in Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions of Xenobiotics: A Comprehensive Review. *Open Journal of Chemistry* 3, 001-011. <https://doi.org/10.17352/ojc.000006>
- Malki, M.A., Pearson, E.R., 2020. Drug-drug-gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J* 20, 355-366. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0122-0>
- Manikandan, P., Nagini, S., 2018. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets* 19, 38-54. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>
- Oesch, F., Hengstler, J., Arand, M., 2004. Detoxification Strategy of Epoxide Hydrolase – The Basis for a Novel Threshold for Definable Genotoxic Carcinogens. *Nonlinearity in biology, toxicology, medicine* 2, 21-6. <https://doi.org/10.1080/15401420490426963>
- Olkkola, K.T., Aranko, K., Luurila, H., Hiller, A., Saarnivaara, L., Himberg, J.J., Neuvonen, P.J., 1993. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 53, 298-305. <https://doi.org/10.1038/clpt.1993.25>
- Palmer, T., Bonner, P.L., 2007. *Enzymes: Biochemistry, Biotechnology, Clinical Chemistry*. Elsevier.
- Patel, R., Barker, J., ElShaer, A., 2020. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci* 21, 8224. <https://doi.org/10.3390/ijms21218224>
- Pelley, J.W., 2011. Elsevier's Integrated Review Biochemistry E-Book: with STUDENT CONSULT Online Access. Elsevier Health Sciences.
- Rendic, S., Guengerich, F.P., 2015. Survey of Human Oxidoreductases and Cytochrome P450 Enzymes Involved

- in the Metabolism of Xenobiotic and Natural Chemicals. *Chem Res Toxicol* 28, 38–42. <https://doi.org/10.1021/tx500444e>
- Scott, A.G., Scott, G.N., 2013. Mechanisms of Drug Interactions. *Pharmacy Tech Topics™* 18.
- Song, Y., Li, C., Liu, G., Liu, R., Chen, Y., Li, W., Cao, Z., Zhao, B., Lu, C., Liu, Y., 2021. Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes Have Multifarious Influences on Treatment Outcomes. *Clin Pharmacokinet* 60, 585–601. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01001-5>
- Storelli, F., Samer, C., Reny, J.-L., Desmeules, J., Daali, Y., 2018. Complex Drug-Drug-Gene-Disease Interactions Involving Cytochromes P450: Systematic Review of Published Case Reports and Clinical Perspectives. *Clin Pharmacokinet* 57, 1267–1293. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0650-9>
- Susa, S.T., Hussain, A., Preuss, C.V., 2023. Drug Metabolism, in: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Tannenbaum, C., Sheehan, N.L., 2014. Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 7, 533–544. <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.910111>
- Testa, B., Pedretti, A., Vistoli, G., 2012. Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Drug Discov Today* 17, 549–560. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.01.017>
- Verbeurgt, P., Mamiya, T., Oesterheld, J., 2014. How common are drug and gene interactions? Prevalence in a sample of 1143 patients with CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotyping. *Pharmacogenomics* 15, 655–665. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.6>
- Wang, D., Liu, W., Shen, Z., Jiang, L., Wang, J., Li, S., Li, H., 2020. Deep Learning Based Drug Metabolites Prediction. *Frontiers in Pharmacology* 10.

- Zanger, U., Schwab, M., 2013. Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism: Regulation of Gene Expression, Enzyme Activities, and Impact of Genetic Variation. *Pharmacology & therapeutics* 138. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., Qin, S., 2021. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci* 22, 12808. <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>
- Zhou, S., Yung Chan, S., Cher Goh, B., Chan, E., Duan, W., Huang, M., McLeod, H.L., 2005. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet* 44, 279–304. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544030-00005>

BAB 8

INTERAKSI OBAT DAN MAKANAN

dr. Kinik Darsono, MMed. Ed.

A. Pendahuluan

Remaja Penggunaan obat dan makanan merupakan hal yang sangat penting dalam menjaga kesehatan seseorang. Namun, ada beberapa interaksi antara obat dan makanan yang bisa berdampak buruk pada kesehatan jika tidak diperhatikan dengan baik. Interaksi obat dan makanan dapat terjadi ketika suatu jenis makanan atau minuman mempengaruhi efektivitas obat atau bahkan mengubah cara tubuh memproses atau menyerap obat tersebut. Selain itu, beberapa jenis makanan juga dapat menyebabkan efek samping yang buruk saat dikonsumsi bersamaan dengan obat tertentu.

B. Jenis Interaksi Obat dan Makanan

Pada bab ini, kita akan membahas lebih lanjut tentang interaksi obat dan makanan. Berikut adalah penjelasannya :

1. Makanan yang Menghambat Penyerapan Obat

Beberapa jenis makanan dapat menghambat penyerapan obat oleh tubuh. Misalnya, susu atau produk susu lainnya dapat menghambat penyerapan antibiotik tetrasiklin. Jadi, sebaiknya jangan minum susu atau mengonsumsi produk susu lainnya selama 2 jam setelah mengonsumsi antibiotik tetracycline.

2. Makanan yang Meningkatkan Penyerapan Obat

DAFTAR PUSTAKA

- American Heart Association. (2020). Warfarin and Vitamin K. Diakses pada 6 April 2023, dari <https://www.heart.org/en/health-topics/anticoagulant-therapy/warfarin-and-vitamin-k>.
- Arshad, M. S., Rehman, T., Azhar, S., & Khan, A. H. (2017). Medication-food interactions: A systematic review of the literature. *Journal of Pakistan Medical Association*, 67(12), 1894-1901.
- Bae, S. W. (2018). Food-Drug Interactions in Clinical Practice. *Korean Journal of Family Medicine*, 39(4), 203-209.
- Center for Drug Evaluation and Research. (2017). Avoid Food-Drug Interactions: A Guide from the National Consumers League and U.S. Food and Drug Administration. Diakses pada 6 April 2023, dari <https://www.fda.gov/drugs/resources-you/consumers-avoiding-drug-interactions/avoid-food-drug-interactions-guide-national-consumers-league-and-us-food-and-drug-administration>.
- Chen, H., Yang, X., & Lu, Y. (2020). The influence of food on drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(9), 789-803.
- Choi, J. S. (2020). Effects of food and herbal medicine on drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Archives of Pharmacal Research*, 43(10), 1004-1022.
- Hussain, M., Iqbal, Z., Akhtar, J., & Khan, S. (2017). Interference of food with drug absorption and bioavailability: A review of physiological and pharmaceutical considerations. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74(3), 833-844.
- Kato, Y., Suzuki, H., & Sugiyama, Y. (2021). Pharmacokinetics of drugs in relation to the effect of food on drug absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(5), 1705-1713.

- Khoza, S. M., & Barhate, S. D. (2020). Food and drug interactions: A review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 12(6), 1-12.
- National Institutes of Health. (2020). Drug Interactions: What You Should Know. Diakses pada 6 April 2023, dari <https://www.nccih.nih.gov/health/drug-interactions-what-you-should-know>.
- Pousinho, S., Morgado, M., & Falcão, A. (2017). Drug-food interactions: An overview focusing on pharmacokinetics. *Ochsner Journal*, 17(2), 162-181.
- Raza, A., & Shewade, D. G. (2019). Food-drug interactions and role of pharmacist: A brief review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(2), 173-178.
- U.S. Food and Drug Administration. (2020). Grapefruit Juice and Some Drugs Don't Mix. Diakses pada 6 April 2023, dari <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/grapefruit-juice-and-some-drugs-dont-mix>.
- U.S. National Library of Medicine. (2020). Drug Interactions: What You Should Know. Diakses pada 6 April 2023, dari <https://medlineplus.gov/druginfo/druginteractions.html>.
- Vardanyan, R., & Hruby, V. J. (2016). Chapter 1 - Introduction to Drug Discovery and Development. In *Synthesis of Best-Seller Drugs* (pp. 1-50). Academic Press.

BAB 9 | INTERAKSI OBAT DENGAN OBAT HERBAL

Suhaera.,S.Farm.,M.Pharm.Sci

A. Pendahuluan

Obat tradisional adalah ramuan atau campuran bahan-bahan yang berupa tumbuhan, hewan, mineral, sediaan galenik atau campuran dari bahan-bahan tersebut yang telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman turun-temurun. Perkembangan selanjutnya obat tradisional kebanyakan berupa campuran tumbuhan, oleh karena itu disebut obat herbal. (Pane, Rahman and Ayudia, 2021).

Obat herbal adalah obat yang berasal dari tumbuhan yang diolah atau diekstraksi menjadi bubuk, pil atau cairan tanpa menggunakan bahan kimia dalam prosesnya seperti obat-obatan herbal yang dapat membantu menyembuhkan penyakit dengan efek samping minimal karena terbuat dari bahan-bahan alami, obat-obatan sintetik tampaknya dapat menimbulkan efek samping baik secara langsung maupun dalam jangka waktu lama. (Pane, Rahman and Ayudia, 2021).

Penggunaan obat-obatan herbal dan suplemen nutrisi meningkat secara dramatis di berbagai belahan dunia, terutama di Eropa, AS, dan Australasia, sebagai bagian dari popularitas pengobatan komplementer dan alternatif (CAM). Sulit untuk mengukur sejauh mana penggunaan produk herbal oleh konsumen dan pasien di pasar yang sebagian besar tidak diatur, terutama dengan begitu banyak produk herbal yang

DAFTAR PUSTAKA

- Boon, H. S., Olatunde, F. and Zick, S. M. (2007) 'Trends in complementary/alternative medicine use by breast cancer survivors: Comparing survey data from 1998 and 2005', *BMC Women's Health*, 7, pp. 1-7. doi: 10.1186/1472-6874-7-4.
- Delgoda, R. *et al.* (2004) 'The practice of polypharmacy involving herbal and prescription medicines in the treatment of diabetes mellitus, hypertension and gastrointestinal disorders in Jamaica', *West Indian Medical Journal*, 53(6), pp. 400-405.
- Engdal, S. *et al.* (2008) 'Herbal use among cancer patients during palliative or curative chemotherapy treatment in Norway', *Supportive Care in Cancer*, 16(7), pp. 763-769. doi: 10.1007/s00520-007-0371-3.
- Giveon, S. M. *et al.* (2004) 'Are people who use "natural drugs" aware of their potentially harmful side effects and reporting to family physician?', *Patient Education and Counseling*, 53(1), pp. 5-11. doi: 10.1016/S0738-3991(03)00241-6.
- Goldstein, L. H. *et al.* (2007) 'Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64(3), pp. 373-380. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02878.x.
- Gurvinder, S., Maninderjit, K. and Mohan, C. (2013) 'International research journal of pharmacy', *Int. Res. J. Pharm.*
- Jupri, A. (1998) 'No Title{\mu\$}{\{\\$α\$}{\\$varζμεντ\$}', *Rev Reprod*, (October), p. 226765.
- Lanski, S. L. *et al.* (2003) 'Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: Expect the unexpected', *Pediatrics*, 111(5 I), pp. 981-985. doi: 10.1542/peds.111.5.981.
- Modarai, M. *et al.* (2010) 'Cytochrome P450 inhibitory action of Echinacea preparations differs widely and co-varies with

- alkylamide content', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(4), pp. 567-573. doi: 10.1211/jpp.59.4.0012.
- Moritsugu, K. P. (2007) 'Nutrition Information: Separating Facts from Fads', *Journal of the American Dietetic Association*, 107(3), p. 372. doi: 10.1016/j.jada.2007.01.031.
- Pane, M. H., Rahman, A. O. and Ayudia, E. I. (2021) 'Gambaran Penggunaan Obat Herbal Pada Masyarakat Indonesia Dan Interaksinya Terhadap Obat Konvensional Tahun 2020', *Journal of Medical Studies*, 1(1), pp. 40-62. Available at: <https://online-journal.unja.ac.id/joms/article/view/14527>.
- Richardson, M. A. *et al.* (2000) 'Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology', *Journal of Clinical Oncology*, 18(13), pp. 2505-2514. doi: 10.1200/JCO.2000.18.13.2505.
- Taylor, D. M. D. *et al.* (2006) 'Complementary and alternative medicines versus prescription drugs: Perceptions of emergency department patients', *Emergency Medicine Journal*, 23(4), pp. 266-268. doi: 10.1136/emj.2005.026138.
- Williamson, E., Driver, S. and Baxter, K. (2009) 'HidX ` aZn^{1/4}h', *Stockley's Herbal Medicines Interaction*, p. 432.
- Wold, R. S. *et al.* (2005) 'Increasing trends in elderly persons' use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications', *Journal of the American Dietetic Association*, 105(1), pp. 54-63. doi: 10.1016/j.jada.2004.11.002.

BAB 10

INTERAKSI OBAT PADA SEDIAAN TOPIKAL

apt. Aprilya Sri Rachmayanti.,S.Farm.,M.Farm

A. Pendahuluan

Interaksi obat merupakan perubahan efek obat yang terjadi ketika dua atau lebih obat digunakan bersamaan. Interaksi obat dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik. Ketika sediaan topikal digunakan, beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan dalam interaksi obat adalah penetrasi kulit, absorpsi sistemik, dan metabolisme lokal obat.(Jeyamani, S, Azarudeen, J, Kumar, J, Kumar, 2018).

Kulit merupakan salah satu organ tubuh manusia yang paling mudah dijangkau untuk pemberian secara topikal pada berbagai jenis produk obat. Sebagian besar preparat topikal konvensional diterapkan pada kulit terutama untuk efek lokal, dimana efek sistemik dapat dicapai melalui teknologi yang baru dan penambah penetrasi inklusi dalam proses persiapan (Ali and Ali, 2019).

Sediaan topikal adalah bentuk pengobatan yang diterapkan langsung ke permukaan kulit atau membran mukosa untuk mencapai efek terapi lokal. Namun, penggunaan sediaan topikal juga dapat mempengaruhi interaksi obat, baik dengan obat lain maupun dengan komponen lingkungan. Interaksi obat pada sediaan topikal dapat mempengaruhi efikasi, keamanan, dan farmakokinetik obat. Oleh karena itu, pemahaman yang baik tentang mekanisme, dampak, dan pengelolaan interaksi obat pada sediaan topikal sangat penting

DAFTAR PUSTAKA

- Aditama, L. (2021) 'Peranan Kortikosteroid Topikal dalam Terapi Dermatitis', *Medisina*, pp. 43-47.
- Ali, A. *et al.* (2022) 'Relationship between sensorial and physical characteristics of topical creams: A comparative study on effects of excipients', *International Journal of Pharmaceutics*, 613(August 2021), p. 121370. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121370.
- Ali, M. H. M. and Ali, W. K. (2019) 'Preparation and Evaluation of Emulgel as Topical Drug Delivery for Nimesulide by Using Conventional Emulsion', *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*, (November), pp. 16-26. doi: 10.32947/ajps.19.04.0415.
- Dayan, N. (2016) *Handbook of Formulating Dermal Applications*, *Handbook of Formulating Dermal Applications*. doi: 10.1002/9781119364221.
- James, J. J., Veethil, S. K. and Rajarathinam, J. R. J. (2022) 'Formulation and Evaluation of Topical Preparations Containing Pyrolytic Oil Obtained from Local Biomass', *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(2), pp. S163-S170. doi: 10.5530/ijper.56.2s.87.
- Jeyamani, S, Azarudeen, J, Kumar, J, Kumar, C. (2018) 'Drug interaction', *Pharma Scholars Library*, 8(2), pp. 43-45. doi: 10.1111/j.1365-2044.1984.tb06506.x.
- Lee, A. Y. *et al.* (2020) 'Skin Barriers in Dermal Drug Delivery: Which Barriers Have to Be Overcome and How Can We Measure Them', *International Journal of Molecular Sciences*, 27(4), pp. 35-42.
- Nair, A. *et al.* (2013) 'Basic considerations in the dermatokinetics of topical formulations', *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(3), pp. 423-434. doi: 10.1590/S1984-82502013000300004.

- Navti, P. D. *et al.* (2022) 'Ionic Liquids Assisted Topical Drug Delivery for Permeation Enhancement: Formulation Strategies, Biomedical Applications, and Toxicological Perspective', *AAPS PharmSciTech*, 23(5). doi: 10.1208/s12249-022-02313-w.
- Nuryati (2017) 'Bahan Ajar Rekam Medis dan Informasi Kesehatan "Farmakologi"'.
- Ruela, A. L. M. *et al.* (2016) 'Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations', *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(3), pp. 527–544. doi: 10.1590/s1984-82502016000300018.
- Zsikó, S. *et al.* (2019) 'Methods to evaluate skin penetration in vitro', *Scientia Pharmaceutica*, 87(3). doi: 10.3390/scipharm87030019.

BAB 11

INTERAKSI OBAT PADA SISTEM GASTROINTESTINAL

apt. Nidaul Hasanah, M. Clin. Pharm.

A. Variabilitas pH Sistem Gastrointestinal

pH gastrointestinal (GI) merupakan salah satu faktor signifikan yang dapat mempengaruhi absorpsi, disolusi dan bioavailabilitas obat oral, terutama obat asam lemah dan basa lemah, baik dalam kondisi normal maupun berpuasa (Tabel 13). pH lambung setelah pemberian obat penetral asam menghambat disolusi *in vivo* dan absorpsi itraconazole (sukar larut dalam air, $pK_a = 3,7$), menurunkan $AUC_{0-\infty}$ 70% dan C_{max} 66%. (Abuhelwa, *et al.*, 2016a; Koziolok, *et al.*, 2019b)

Tabel 13 Variabilitas pH Sistem Gastrointestinal

Lokasi GI		pH		
		Normal	Puasa	Tidak puasa
Lambung	Proksimal	-	1,92	5,01
	Mid /Distal	-	1,88	4,97
	Seluruh lambung	-	1,88	4,98
Duodenum	Kantung duodenum	-	5,67	5,73
	Mid/Distal	-	6,26	6,32
	Seluruh duodenum	-	6,10	6,15
Usus halus	Proksimal (kecuali duodenum)	6,51	-	-
	Proksimal (termasuk duodenum)	6,30	-	-
	Mid	7,11	-	-
	Distal	7,42	-	-
	Seluruh Usus halus	7,03	-	-

DAFTAR PUSTAKA

- Abuhelwa, *et al.*, 2016a. A Quantitative Review and Meta-Models of the Variability and Faktors Affecting Oral Drug Absorption—Part I: Gastrointestinal pH. *The AAPS Journal*.
- Abuhelwa, *et al.*, 2016b. A Quantitative Review and Meta-models of the Variability and Faktors Affecting Oral Drug Absorption—Part II: Gastrointestinal Transit Time. *The AAPS Journal*, 18.
- Karalliedde, *et al.*, 2010. Adverse Drug Interaction: A Handbook for Prescribers. Great Britain: Hodder Arnold.
- Koziolk, *et al.*, 2019a. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions - A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci*, 134, 31-59. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30974173/>.
- Koziolk, *et al.*, 2019b. Physiological Considerations and In Vitro Strategies for Evaluating the Influence of Food on Drug Release from Extended-Release Formulations. *AAPS PharmSciTech*, 19, 2885-2897. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155808/>.
- Lee, 2015. Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2015. London: Pharmaceutical Press.
- Sulochana, *et al.*, 2016. Clinical Drug-Drug Pharmacokinetic Interaction Potential of Sucralfate with Other Drugs: Review and Perspectives. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 41, 469-503. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086359/>.
- Vertzoni, *et al.*, 2019. Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review. *Eur J Pharm Sci*, 134, 153-175. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30991092/>.

BAB 12

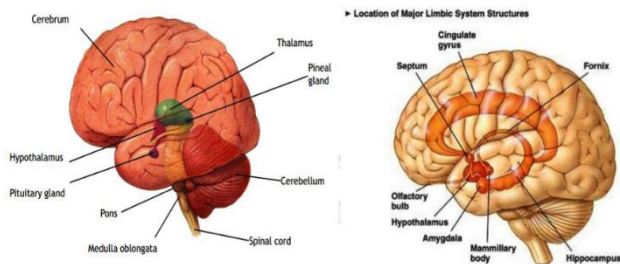
INTERAKSI OBAT PADA OBAT SISTEM SARAF PUSAT

apt. Suci Fitriani Sammulia, S.Farm., M.Sc

A. Pengenalan Interaksi Obat pada Sistem Saraf Pusat

1. Definisi Interaksi Obat Pada Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf pusat meliputi otak dan sumsum tulang belakang. Otak adalah pusat koordinasi tubuh. Itu terletak di tengkorak dan ditutupi oleh jaringan yang disebut meninges. Meninges terbagi menjadi tiga bagian, yaitu lapisan luar yang melekat pada tulang (duramater), lapisan tengah yang berbentuk seperti saraf laba-laba (arachnoid), dan lapisan dalam yang melekat pada permukaan tulang. Otak (piamater). Ini terdiri dari otak, otak kecil dan sumsum tulang belakang dan terletak di tengkorak dan sumsum tulang belakang. Sumsum tulang belakang adalah bagian dari sistem saraf pusat yang terletak di tulang belakang (Meutia. *et al*, 2021).



Gambar 11 Bagian-bagian Otak (Nugroho, 2013)

Interaksi obat-obat yang mempengaruhi sistem saraf pusat adalah fenomena di mana dua atau lebih obat yang

DAFTAR PUSTAKA

- Aillie, T.A., Cayen, M.N., & Fouda, H.G. (Eds.). (2009). *Drug Metabolism And Pharmacokinetics In Drug Discovery: A Handbook, Volume 22*. John Wiley & Sons
- Bressler, R., & Bressler, S.B. (Eds.) (2018). *Pharmacotherapy Principles And Practice: Study Guide*. Mcgraw-Hill Education.
- Gareri P, De Fazio P, Stilo G, Et Al. (2016). *Concomitant Use Of SsrIs And Pregabalin In Elderly Patients With Neuropsychiatric Disorders: A Pharmacokinetic Perspective*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* ;12(12):1433-1442. Doi:10.1080/17425255.2016.1242460
- Kaur R, Et Al.(2022). *Drug Interactions: Principles And Mechanisms*. Statpearls Publishing.
- Katzung Bg, Trevor Aj. (2017). *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th Ed. New York: Mcgraw-Hill Education.
- Katzung Bg, Trevor Aj. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th Ed. New York: Mcgraw-Hill Education.
- Meutia, et.al. (2021) *Sistem Saraf Pusat dan Perifer*. *Medula Jurnal Vol.11 No.3*
- Neal Mj. (2019). *Medical Pharmacology At A Glance. 8th Ed*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Nugroho. (2013). *Anatomi Fisiologi Sistem Saraf, Universitas Lampung Of Education Vol.2*.Lampung
- Olsson E, Et Al. (2021). *A Literature Review Of Patients' Perspectives On The Role Of The Pharmacist And The Pharmacy In Medication Management. Patient Prefer Adherence*. 15:2531-2549.
- Rang Hp, Dale Mm, Ritter Jm, Flower Rj. (2019). *Rang & Dale's Pharmacology*. 9th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2019.

- Remington G. (2011). *Antipsychotic Combinations In Schizophrenia: A Review Of Clinical Effectiveness*. *Can J Psychiatry*. 56(6): 310-318. Doi: 10.1177/070674371105600603
- Santoso B, Et Al. (2018). *Peningkatan Kualitas Konseling Pasien Menggunakan Obat Di Apotek Melalui Peningkatan Komunikasi Dan Sistematika Konseling*. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi*. ;8(4):198-207.
- Schachter S, Nelson Ms. (2017). *Professional Responsibility For Ensuring Patient Safety In The Context Of Polypharmacy*. *J Clin Pharm Ther*. 42(2):141-145.
- Shargel L, Wu-Pong S, Yu Ac. (2016). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th Ed. New York: Mcgraw-Hill Education.
- Shah Bm, Hajjar Er. (2012). *Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, And Geriatric Syndromes*. *Clin Geriatr Med*, 28(2), 173-186. Doi:10.1016/J.Cger.2012.01.002
- Smetanina N, Et Al. (2018). *Drug-Drug Interactions As A Cause Of Hospital Admissions In Older Adults: A Systematic Review*. *Plos One*, 13(3), E0194881. Doi:10.1371/Journal.Pone.0194881
- Stahl Sm. (2013) *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis And Practical Applications*. 4th Ed. Cambridge University Press
- Sweetman Sc. (2014). *Martindale: The Complete Drug Reference*. 38th Ed. London: Pharmaceutical Press.
- Tatro Ds, Ed. (2019). *Drug Interaction Facts*. 7th Ed. St. Louis: Wolters Kluwer Health
- Talati R, Reisfield Gm. (2022). *Drug Interactions*. In: Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing
- Zemblem Tn, Troutman Wg.(2019). *Drug Interactions: Principles And Practice*. 2nd Ed. Crc Press.

BAB 13

INTERAKSI PADA PENYAKIT HATI

Dr. dr. Gestina Aliska, Sp.FK

A. Pendahuluan

Hati berperan penting dalam farmakokinetik sebagian besar obat. Disfungsi hati mengurangi klirens obat darah yang dieliminasi melalui metabolisme hepatik atau ekskresi bilier, dan juga mempengaruhi pengikatan protein plasma, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi proses distribusi dan eliminasi (Verbeeck, 2008). Perubahan struktur hati pada penyakit hati lanjut menyebabkan perubahan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat sehingga meningkatkan risiko kelebihan atau kekurangan dosis obat, interaksi obat dan munculnya efek samping obat (García-Cortés and García-García, 2022). Potensi interaksi obat dan/atau reaksi obat yang merugikan dapat terjadi akibat tingkat keparahan penyakit dan komorbiditas yang terkait dengan polifarmasi (Franz et al., 2012).

Penyakit hati menyebabkan sekitar 2 juta kematian per tahun di seluruh dunia (Asrani et al., 2019; Devarbhavi et al., 2023). Sekitar 3,5% dari semua kematian di seluruh dunia disebabkan oleh sirosis dan kanker hati (Asrani et al., 2019). Kematian sebagian besar disebabkan oleh komplikasi sirosis dan karsinoma hepatoseluler, dengan hepatitis akut menyebabkan proporsi kematian yang lebih kecil.

Penyebab paling umum sirosis di seluruh dunia terkait dengan virus hepatitis, alkohol, dan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) (Devarbhavi et al., 2023). Penting untuk mengenali tanda dan gejala gagal hati pada pasien dan

DAFTAR PUSTAKA

- Aithal, G.P., Kullak-Ublick, G.A., 2020. Drug Interactions in the Liver, in: The Liver. pp. 1050-1057. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119436812.ch82>
- Asrani, S.K., Devarbhavi, H., Eaton, J., Kamath, P.S., 2019. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- Chrysavgis, L., Papatheodoridi, A.M., Chatzigeorgiou, A., Cholongitas, E., 2021. The impact of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* <https://doi.org/10.1111/jgh.15202>
- Cobbina, E., Akhlaghi, F., 2017. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1293683>
- Devarbhavi, H., Asrani, S.K., Arab, J.P., Nartey, Y.A., Pose, E., Kamath, P.S., 2023. Global burden of Liver Disease: 2023 Update. *J Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- Foo, L.L., 2015. Drugs and the Liver/Gastrointestinal System, in: Chan, Y.K., Ng, K.P., Sim, D.S.M. (Eds.), *Pharmacological Basis of Acute Care.* Springer International Publishing, Cham, pp. 119-124. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10386-0_14
- Franz, C.C., Egger, S., Born, C., Rätz Bravo, A.E., Krähenbühl, S., 2012. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 68. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1105-5>
- García-Cortés, M., García-García, A., 2022. Management of Pharmacologic Adverse Effects in Advanced Liver Disease.

Clin Drug Investig. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01150-w>

- Hasan, I., Rashid, T., Chirila, R.M., Ghali, P., Wadei, H.M., 2021. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update. *Rom J Intern Med.* <https://doi.org/10.2478/rjim-2021-0006>
- Noor, S., Ismail, M., Haider, I., Khadim, F., 2018. Drug-Drug Interactions in Hepatitis Patients: Do these Interactions Matter in Clinical Perspectives? *Ann Hepatol* 17. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7200>
- Palatini, P., Martin, S., Pegoraro, P., Orlando, R., 2008. Enzyme Inhibition and Induction in Liver Disease. *Curr Clin Pharmacol* 3. <https://doi.org/10.2174/157488408783329896>
- Rey-Bedon, C., Banik, P., Gokaltun, A., Hofheinz, O., Yarmush, M.L., Uygun, M.K., Usta, O.B., 2022. CYP450 drug inducibility in NAFLD via an in vitro hepatic model: Understanding drug-drug interactions in the fatty liver. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 146. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112377>
- Simonetto, D.A., Gines, P., Kamath, P.S., 2020. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 370, m2687. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687>
- Talal, A.H., Venuto, C.S., Younis, I., 2017. Assessment of Hepatic Impairment and Implications for Pharmacokinetics of Substance Use Treatment. *Clin Pharmacol Drug Dev* 6. <https://doi.org/10.1002/cpdd.336>
- Thakkar, N., Slizgi, J.R., Brouwer, K.L.R., 2017. Effect of Liver Disease on Hepatic Transporter Expression and Function. *J Pharm Sci.* <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.053>
- Vaja, R., Rana, M., 2020. Drugs and the liver. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.07.001>

- Verbeeck, R.K., 2008. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 64, 1147-1161. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0553-z>
- Weersink, R.A., Bouma, M., Burger, D.M., Drenth, J.P.H., Harkes-Idzinga, S.F., Hunfeld, N.G.M., Metselaar, H.J., Monster-Simons, M.H., Taxis, K., Borgsteede, S.D., 2018. Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Drug Saf* 41. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0635-x>
- Weersink, R.A., Burger, D.M., Hayward, K.L., Taxis, K., Drenth, J.P.H., Borgsteede, S.D., 2020. Safe use of medication in patients with cirrhosis: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1702022>
- Zgheib, N.K., Branch, R.A., 2017. Drug metabolism and liver disease: a drug-gene-environment interaction. *Drug Metab Rev*. <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1271807>

TENTANG PENULIS



Harlyanti Muthma'innah Mashar, M.Sc, Lahir di Kendari pada 27 Juli 1992. Wanita yang kerap disapa Iin ini adalah anak dari pasangan Mashar (Ayah) dan Dali (Ibu). Penulis menyelesaikan Pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Muslim Indonesia Makassar pada tahun 2014, dan Magister Ilmu Farmasi pada peminatan Obat Bahan Alam di Universitas Gadjah Mada pada tahun 2016. Penulis tercatat sebagai dosen di Politeknik Kesehatan Kemenkes Palangka Raya sejak tahun 2018. Beberapa penelitian bidang obat bahan alam dan gizi telah dipublikasikan oleh penulis, baik di Jurnal Nasional maupun Internasional.



Dr. apt. Muhammad Ilyas Yusuf, M.Imun. Lahir di Jenepono, pada 06 Maret 1981. Ia menyelesaikan pendidikan S1-Farmasi di UIT Makassar tahun 2005, Profesi Apoteker UNPAD tahun 2008, Program Magister Immunologi di UNAIR tahun 2014 dan Program Doktor Farmasi di Fakultas Farmasi UNPAD tahun 2023. Saat ini sebagai dosen tetap di Fakultas Farmasi UHO sejak tahun 2015 - sekarang, dan Politeknik Bina Husada Kendari tahun 2008 – sekarang, mengampu mata kuliah Immunologi, Immunologi dasar, Imunoserologi, Kimia klinik dan Diagnostik, Farmakologi serta menghasilkan beberapa karya publikasi internasional bereputasi Q1-Q4, nasional terakreditasi, serta beberapa buku. Beliau juga aktif berpraktik sebagai apoteker di Apotek Bali Perdana Kendari sejak 2008 - sekarang.



dr. Liganda Endo Mahata, M.Biomed, Lahir di Padang, pada 9 Januari 1992. Ia tercatat sebagai Dosen tetap di Departemen Farmakologi dan Terapeutika Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Wanita yang kerap disapa Ligan ini adalah istri dari dr. Mohd Luthfi B, SpA dan anak dari Prof.Dr.Ir.Hermansah, M.Sc (ayah) dan Ir. Nora Endo Mahata, M.Sc (ibu). Sebagai dosen di bidang farmakologi, beliau aktif dalam melakukan penelitian mengenai obat tanaman herbal.



apt. Munir Alinu Mulki, M.Farm lahir di Bandung, pada 3 September 1996. Dipanggil Munir, merupakan anak dari pasangan Abun (ayah) dan Kiki Haetami (ibu). Telah selesai menempuh studi Profesi Apoteker pada tahun 2019 di Universitas Padjadjaran, dan melanjutkan studi Magister Farmasi di Universitas Padjadjaran pada Februari 2021. Setelah lulus, melanjutkan berkarir menjadi Dosen di Program Studi Farmasi Universitas Singaperbangsa Karawang sejak Mei 2022. Selama menjadi dosen sudah mulai melakukan berbagai penelitian dan publikasi ilmiah di bidang farmakologi.



apt. Reny Haryani, S.Farm., M.Si lahir di Rengat, pada 18 November 1991. Penulis menyelesaikan pendidikan sarjana, profesi dan magister Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Penulis saat ini adalah dosen di Institut Kesehatan Mitra Bunda dan aktif melakukan penelitian dan pengabdian masyarakat serta menulis artikel baik di jurnal nasional maupun internasional dibidang farmasi.



apt. Rahmadhani Tyas Angganawati, M.Farm.Klin, lahir di Solo tahun 1993. Penulis menyelesaikan pendidikan sekolah dasar dan sekolah menengah di kota Solo. Pada tahun 2014, penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Muhammadiyah Surakarta. Kemudian melanjutkan studi Profesi Apoteker pada institusi yang sama. Pada tahun 2016, penulis melanjutkan pendidikan S2 Farmasi Klinik di Universitas Airlangga Surabaya selama 2 tahun. Berlatar belakang dari keluarga Guru, penulis sangat mencintai dunia pendidikan. Karena kecintaannya terhadap dunia pendidikan, penulis memilih untuk mengabdikan diri sebagai Dosen. Penulis aktif dalam mengajar dan pernah mengabdikan pada beberapa institusi perguruan tinggi farmasi, diantaranya Fakultas Farmasi UMS (2014-2016), Prodi D3 Farmasi Politeknik Indonusa Surakarta (2019-2020), Prodi S1 Farmasi STIKes Bogor Husada (2021-sekarang).



apt. Ismail, S.Farm., M.Sc lahir di Pinrang, pada 27 Desember 1992. Tercatat sebagai lulusan S1 Farmasi UMI, S2 Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis FK-KMK UGM dan Profesi Apoteker di UNHAS. Saat ini aktif sebagai dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar. Mata kuliah yang diampu yaitu Biologi Sel, Mikrobiologi Farmasi, Metodologi Penelitian dan Farmakogenomik-Farmakogenetik.



dr. Kinik Darsono, MMed. Ed. lahir di Karanganyar, pada 15 April 1971. Tercatat sebagai lulusan Pendidikan Profesi Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan melanjutkan studi S2 Medical Education di Universitas Indonesia. Selain sebagai Dokter juga seorang Programmer yang meraih Australia Award untuk aplikasi mobile Tuberculosis Eradication dan meraih beberapa penghargaan di berbagai bidang lainnya.



Suhaera.,S.Farm.,M.Pharm.Sci lahir di Enrekang, pada 16 September1991.Penulis menyelesaikan pendidikan Magister di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis saat ini adalah Dosen dan Ketua LPPM Institut Kesehatan Mitra Bunda dan Aktif Melakukan penelitian dan pengabdian masyarakat serta menulis artikel baik di jurnal nasional maupun internasional di bidang Farmasi.



apt. Aprilya Sri Rachmayanti.,S.Farm.,M.Farm lahir di Bitung, 15 April 1993. Penulis menyelesaikan pendidikan Magister di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Penulis saat ini adalah Dosen dan Sekretaris Program Studi Profesi Apoteker Institut Kesehatan Mitra Bunda dan Aktif Melakukan penelitian dan pengabdian masyarakat serta menulis artikel baik di jurnal nasional maupun internasional di bidang Farmasi.



apt. Nidaul Hasanah, M. Clin. Pharm., lahir di Rumbai (Pekanbaru), 13 januari 1983, merupakan anak terakhir dari pasangan Anwar Umar (Ayah) dan Leily Syofyan (Ibu). Penulis tercatat sebagai Apoteker Klinis lulusan Universitas Gadjah Mada, D.I. Yogyakarta. Sebagai seorang praktisi farmasi klinik, sehari-harinya penulis bertugas di RRI ICU, RRI Neurologi dan RRI Penyakit Dalam di RSUD Indrasari, Rengat - Riau. Selain itu, beliau juga aktif mengajar di Program S1-Farmasi STIKes Har-Kausyar - Rengat, mengampu beberapa mata kuliah dari berbagai bidang peminatan farmasi, seperti bidang farmakologi, bidang farmakoterapi dan bidang farmasetika.



apt. Suci Fitriani Sammulia, M.Sc. Lahir di Palopo, 27 Mei 1987, Penulis merupakan alumni Magister Farmasi Klinis di UGM pada tahun 2016. Penulis saat ini menjabat sebagai Kaprodi Prodi Pendidikan Profesi Apoteker di Institut Kesehatan Mitra Bunda. Penulis aktif melakukan penelitian dan pengmas serta menulis artikel baik di jurnal Nasional maupun Internasional di Bidang Farmasi.



Dr.dr. Gestina Aliska, Sp.FK lahir di Kerinci, pada 24 September 1986. Ia tercatat sebagai lulusan Pendidikan Dokter di Universitas Andalas, lalu melanjutkan pendidikan di Universitas Indonesia untuk pendidikan Spesialis Farmakologi Klinik dan Program Doktor Ilmu Kedokteran. Wanita yang kerap disapa Aliska ini adalah anak dari pasangan Gusman (ayah) dan Ermi Yetti (ibu). Gestina Aliska sudah menjadi pengajar farmakologi klinik di Fakultas Kedokteran

Universitas Andalas sejak tahun 2016 dan sehari-hari berparaktik sebagai dokter spesialis farmakologi klinik di RSUP dr. M. Djamil.