

PERBANDINGAN BERBAGAI INTERAKSI OBAT DENGAN HERBAL: *ARTICLE REVIEW*

Yunike Karunia Putri, Taofik Rusdiana

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
Jalan Raya Bandung-Sumedang Km. 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia
Email: karuniayunike@yahoo.com

ABSTRAK

Artikel ini mengulas tentang beberapa interaksi antara obat dengan herbal. Dalam artikel ini, data-data mengenai interaksi obat dengan herbal telah dikumpulkan untuk dibandingkan berdasarkan interaksi farmakokinetik. Interaksi farmakokinetik ini dapat terjadi pada beberapa tahap yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Parameter farmakokinetik yang diukur antara lain C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $T_{1/2}$, dan Cl/F . Dari hasil yang didapat, disimpulkan bahwa beberapa memiliki interaksi yang signifikan antara obat dengan herbal, namun ada pula yang tidak terdapat interaksi setelah dilihat dari parameter farmakokinetiknya.

Kata kunci: interaksi obat-herbal, interaksi farmakokinetik, parameter farmakokinetik

ABSTRACT

This article covers about some herb-drug interactions. In this article, data on herb-drug interactions have been collected to be compared based on pharmacokinetic interactions. This pharmacokinetic interactions can occur in several stages which include absorption, distribution, metabolism, and excretion. The pharmacokinetic parameters measured include C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $T_{1/2}$, and Cl/F . From the results obtained, it was concluded that some have a significant interaction between the herbal with drug, but there is also that there is no interaction as seen from pharmacokinetic parameters.

Keywords: herb-drug interactions, pharmacokinetic interactions, pharmacokinetic parameters

Pendahuluan

Selama beberapa tahun terakhir, penggunaan obat-obatan herbal di kalangan masyarakat umum telah meningkat secara dramatis. Banyak laporan menunjukkan bahwa obat-obatan herbal sering diambil bersamaan dengan terapi konvensional [1]. Meskipun obat-obatan herbal umumnya dianggap aman bila digunakan tunggal pada dosis dan waktu yang dianjurkan, ada peningkatan bukti interaksi obat dengan herbal yang

dapat menyebabkan efek samping yang serius atau kegagalan terapi dengan obat-obatan konvensional, seperti kecenderungan perdarahan yang disebabkan oleh ginkgo dan interaksi aspirin [2].

Dalam interaksi obat dengan herbal, tidak semuanya memiliki efek yang merugikan. Beberapa herbal dilaporkan berinteraksi dengan obat dan hasilnya menguntungkan, seperti mengurangi toksisitas atau mengurangi efek samping

lain yang mungkin dialami. Beberapa herbal juga meningkatkan atau menurunkan metabolisme obat sehingga mempengaruhi ketersediaan obat [3].

Interaksi obat dengan herbal dapat dikarakteristikan sebagai farmakodinamik (PD) atau farmakokinetik (PK) di alam. Interaksi farmakodinamik dapat terjadi ketika konstituen dari produk herbal memiliki aktivitas, baik sinergis ataupun antagonis dalam kaitannya dengan obat konvensional. Sedangkan hasil interaksi farmakokinetik dari perubahan absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi dari obat konvensional dengan produk herbal atau lainnya [4].

Artikel ini akan membandingkan berbagai interaksi farmakokinetik antara obat dengan herbal dimana beberapa obat dan herbal tersebut adalah Midazolam-*Andrographis paniculata*; Artesunate-*Cryptolepis sanguinolenta*; Amiodarone-*Carica Papaya*; Glibenclamide in Streptozotocin-*Trigonella Foenum-Graecum*; Glimepiride In Streptozotocin-*Cassia Auriculata*; Sodium valproate dan carbamazepine-*Acorus calamus*; Sildenafil-*Kaempferia parviflora*; Clozapine-*Radix Rehmanniae*, *Fructus*

Schisandrae, *Radix Bupleuri*, or *Fructus Gardeniae*; Sildenafil-*Epimedium sagittatum*; Pentobarbital, Diazepam dan Paracetamol-*Hypericum perforatum* L.

Metode

Dalam review ini peneliti menggunakan sumber data primer yang langsung dikumpulkan oleh peneliti. Data-data berbagai interaksi farmakokinetik obat dengan herbal yang disajikan dalam artikel ini diperoleh dari studi-studi yang telah dilakukan sebelumnya. Pencarian sumber data primer mempergunakan instrumen pencari secara online dengan menggunakan Pubmed. Pencarian menggunakan kata kunci “*herb-drug interaction*” dan “*pharmacokinetic herb-drug*”. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan. Pustaka yang diinklusi adalah pustaka yang memiliki interaksi farmakokinetik dengan beberapa parameter farmakokinetik. Jumlah studi yang diskriminasi sebanyak 18 jurnal namun studi yang digunakan hanya 8 jurnal yang masuk kedalam kriteria inklusi.

Hasil

Tabel 1. Interaksi berbagai jenis herbal dan obat berdasarkan parameter farmakokinetik

No	Herb-drug	Phase	Parameter Farmakokinetik						Referensi
			Cmax (ng/ml)	AUC (ng.h/ml)	AUC _{0~} (ng.h/ml)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Cl/F (l/h/kg)	
1	Midazolam - <i>A. paniculata</i>	a single oral dose of 7.5 mg midazolam	94.76± 55.28	AUC ₀₋₁₂ 151.58± 65.66	181.24± 68.51	0.583± 0.19	2.05± 0.63	0.047± 0.02	5
		compared with after pre- treatment with 4 capsules of 250 mg <i>A. paniculata</i>	74.78± 52.02	AUC ₀₋₁₂ 163.14± 92.68	194.47± 101.07	0.583±0 .22	2.09± 0.60	0.046± 0.02	
2	Artesunate - <i>Cryptolepis sanguinolenta</i>	Artesunate	9000.0± 363.73	23.98 ± 2.31 (ng.h/ml ⁻¹)	-	0.5	1.94 ± 0.05	-	6
		<i>C. sanguinolenta</i> + Artesunate	8400.0± 514.75	14.37 ± 0.29 (ng.h/ml ⁻¹)		0.5	0.93 ± 0.31		
3	Amiodarone - <i>Carica Papaya</i>	Amiodarone	1.44 ± 0.22 (µg/mL)	AUC _{0-t} 16.93 ± 2.56 (µg.h/mL)	26.64 ± 2.53 (µg.h/mL)	3.2 ± 0.5	18.3 ± 5.1	-	7
		mono- <i>N</i> - desethylamiodar one (MDEA)	0.14 ± 0.01 (µg/mL)	-	-	10.5 ± 2.1	-		
4	Glimepiride - <i>Cassia Auriculata</i>	Glimepiride (0.54 mg/kg)	597.00	AUC _{0-t} 18719.1 (ng/ml.h)	19489.2 (ng/ml.h)	3.5	12.039	-	8
		Glimepiride (0.54 mg/kg) + Extract (500 mg/kg)	588.21	AUC _{0-t} 18056 (ng/ml.h)	18999 (ng/ml.h)	2	14.026		
		Glimepiride (0.27 mg/kg) + Extract (500 mg/kg)	1237.07 6835	AUC _{0-t} 22316.000 6	23449.237 78	0.75	16.3224 904		
5	Sildenafil - <i>Kaempferia parviflora</i>	Sildenafil	0.61 ± 0.13 (mg/ml)	37.09 ± 0.60 (mg.min/ ml)	-	30.00 ± 0.00 (min)	28.44 ± 3.92 (min)	-	9
		Sildenafil + <i>Kaempferia parviflora</i> extract	0.29 ± 0.07 (mg/ml)	14.05 ± 7.13 (mg.min/ ml)		42.00 ± 16.43 (min)	19.22 ± 6.49 (min)		
6	Clozapine	Clozapine	1721± 349	AUC _{0-C6} 2370 ±526 (nM.h)	-	0.20 ± 0.12	1.16 ± 0.091	16.7 ± 4.43	10
		Clozapine - Radix Rehmanniae	1118± 350 (nM)	AUC _{0-C6} 1418 ±543 (nM.h)		0.12 ± 0.042	1.01 ± 0.7	30.1 ± 8.06	
		Clozapine - Fructus Schisandrae	1434 ± 232 (nM)	AUC _{0-C6} 2640 ±350 (nM.h)		0.40 ± 0.14	2.50± 1.06	12.9 ± 2.01	
		Clozapine – Radix Bupleuri	1807 ± 205 (nM)	AUC _{0-C6} 2992 ±509 (nM.h)		0.28 ± 0.08	1.17 ± 0.15	11.7 ± 1.77	
		Clozapine - Fructus	1344 ± 469	AUC _{0-C6} 1871 ±649		0.36± 0.14	2.09 ± 0.99	55.2 ± 41.8	

		Gardeniae	(nM)	(nM.h)				
		Sildenafil alone (10 mg/kg)	C_0 ($\mu\text{g/mL}$) 5.6 ± 0.9	348 ± 44 (min. $\mu\text{g/mL}$)		1.33 ± 0.56 (min)	27 ± 3.6 (ml/min /kg)	
7	Sildenafil - <i>Epimedium sagittatum</i>	<i>Epimedium sagittatum</i> extract (1 g/kg) 2 hr pretreated + sildenafil (10 mg/kg)	C_0 ($\mu\text{g/mL}$) 3.4 ± 0.8	183 ± 15 (min. $\mu\text{g/mL}$)	-	-		11
		Paracetamol (200 mg/kg i.p.)	0.035 ± 0.0075 (mg/ml)	AUC_{0-t} 2.06 ± 0.85 (mg.min/ ml)		15 ± 0 (min)	61.92 ± 24.93 (min)	
8	Paracetamol - <i>Hypericum perforatum</i>	Paracetamol + <i>Hypericum perforatum</i>	0.063 ± 0.0240 (mg/ml)	AUC_{0-t} 3.64 ± 0.96 (mg.min/ ml)	-	15 ± 0 (min)	19.11 ± 5.21 (min)	12

Pembahasan

1. Midazolam dan *Andrographis paniculata*

Setiap kapsul *A. paniculata* yang digunakan dalam penelitian ini mengandung 8.36 ± 0.06 mg andrografolid. Dosis rejimen *A. paniculata* yang digunakan dalam penelitian ini berhubungan dengan sekitar 1,8 mg/kg/hari andrographolide prinsip aktif (12 kapsul dari 8.36 mg andrografolida per hari dan berat rata-rata subjek 56,8 kg) dan hampir sama dengan yang direkomendasikan untuk pengobatan penyakit pernafasan (4 kapsul 250 mg empat kali sehari secara oral selama 7 hari) [13].

Sejak disadari bahwa andrographolide memiliki waktu paruh pendek (3,9 jam) [14], 4 kapsul *A. paniculata* yang lain diberikan kepada subjek 1 jam sebelum pemberian midazolam setelah 7 hari pengobatan

A. paniculata, untuk menjamin efek penghambatan *A. paniculata* dan untuk menentukan konsentrasi plasma andrographolide.

Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa pretreatment dengan 4 kapsul 250 mg *A. paniculata* t.i.d. selama 7 hari pada 12 sukarelawan normal secara signifikan tidak mengubah parameter farmakokinetik dari midazolam oral (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$, Cl/F). Tidak ada perubahan signifikan dalam farmakokinetik midazolam oral yang ditunjukkan setelah pengobatan dengan *A. paniculata* pada regimen dosis yang dianjurkan untuk pengobatan infeksi saluran pernafasan. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada klinis penghambatan CYP3A4 yang relevan setelah treatment *A. paniculata* pada sukarelawan sehat. Dengan demikian, interaksi obat

farmakokinetik antara *A. paniculata* dan substrat CYP3A4 dianggap tidak signifikan secara klinis [5].

2. Artesunate dan *Cryptolepis sanguinolenta*

Studi farmakokinetik obat diperlukan dalam menilai keamanan dan kemanjuran. Bidang utama yang dipertimbangkan adalah absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi. Dari penelitian ini, pemberian bersamaan *C. sanguinolenta* dan artesunate tidak mempengaruhi penyerapan artesunate tetapi menurunnya bioavailabilitas dan distribusi DHA meskipun Cmax tidak dipengaruhi secara bermakna. Penghapusan DHA secara signifikan ditingkatkan setelah pemberian bersamaan *C. sanguinolenta* dan artesunate. Pengamatan ini menunjukkan bahwa efektivitas artesunate setelah pemberian bersamaan *C. sanguinolenta* dan artesunate mungkin akan terpengaruh akibat siram cepat dari obat yang mengarah ke tingkat sub terapi, faktor utama untuk resistensi obat.

Hasil penelitian ini mengungkapkan bahwa ekstrak air *Cryptolepis sanguinolenta* disebabkan penurunan bioavailabilitas, konsentrasi darah keseluruhan maksimum, volume distribusi, waktu paruh, dan peningkatan tingkat penyerapan

konstan, *clearance* dan eliminasi tingkat konstan artesunate diberikan secara oral. Temuan menunjukkan bahwa *Cryptolepis sanguinolenta* bisa menyebabkan kadar darah sub terapeutik dihydroartemisinin dari artesunate menyebabkan penurunan efektivitas dan mungkin perlawanan sebagai hasil dari interaksi obat-herbal. Oleh karena itu studi lebih lanjut diperlukan untuk menentukan efek *C. sanguinolenta* pada metabolisme artesunate melalui sistem monooksigenase sitokrom P450, dan juga menyelidiki hasil dari kombinasi obat-herbal pada parasit malaria *in vivo*. Sementara itu, dalam praktek klinis, pasien harus disarankan pada implikasi serius menggunakan *Cryptolepis sanguinolenta* dan artesunate secara bersama [6].

3. Amiodarone dan *Carica Papaya*

Berdasarkan interaksi obat-herbal, data antara ekstrak *C. papaya* dan amiodarone yang ditemukan dalam penelitian, disarankan bahwa ekstrak herbal ini mempengaruhi farmakokinetika amiodaron, terutama setelah pengobatan berulang. 14 hari periode pra-pengobatan dengan *C. papaya* diinduksi terjadi peningkatan bioavailabilitas amiodarone. Memang, rata-rata konsentrasi plasma puncak dari amiodaron dicapai dalam

pekerjaan kita (C_{max} 1,38 ug/mL dan 0,95 mg/mL) berada dalam kisaran terapeutik obat (0,5-2 mg/mL) (36,37) dan seperti konsentrasi hanya sedikit lebih tinggi dari tingkat yang ditemukan dalam penelitian lain yang dilakukan pada tikus Wistar dengan dosis yang sama (50 mg/kg) dari amiodaron (C_{max} 0,78 ug/mL dan 0,84 mg/mL) [15].

Kesimpulannya, dosis tunggal co-administrasi dari ekstrak buah *C. papaya* dan amiodaron tidak memiliki efek besar pada farmakokinetik amiodarone pada tikus. Hanya keterlambatan yang disebabkan oleh ekstrak herbal dalam mencapai konsentrasi plasma puncak dari amiodaron yang harus disorot. Di sisi lain, setelah periode pra-pengobatan 14 hari dengan ekstrak *C. papaya* ditandai perubahan yang ditemukan dalam paparan sistemik untuk amiodaron. Terlepas dari sedikit keterlambatan dalam mencapai C_{max} , peningkatan yang signifikan penting diamati dalam tingkat paparan sistemik amiodarone pada kelompok tikus diobati dengan *C. papaya*. Oleh karena itu, pemberian berulang ekstrak *C. papaya* dapat jelas mempengaruhi bioavailabilitas amiodarone. Namun, penting untuk menyadari bahwa penelitian ini hanya memberikan bukti non-klinis efek ekstrak *C. papaya* terhadap

farmakokinetika amiodarone. Dengan demikian, studi klinis lebih lanjut harus dilakukan bertujuan untuk mengkonfirmasi interaksi obat-herbal pada manusia [7].

4. Glimepiride dan *Cassia Auriculata*

Hasil farmakokinetik pengaruh ekstrak air bunga *Cassia auriculata* pada 500 mg/kg dalam parameter farmakokinetik ($T_{1/2}$, T_{max} , C_{max} , AUC_{0-t}) dipelajari menggunakan Glimepirid di dua tingkat dosis (0,54 mg/kg & 0,27 mg/kg). Ketika Glimepirid diberikan dalam dosis tunggal (0,54 gm/kg) AUC_{0-t} ditemukan menjadi 18719,1 mg/ml.h, AUC_{0-inf} adalah 19.489,2 ng/ml.h, C_{max} adalah 597,004 pg/ml, T_{max} adalah 3,5 jam dan $T_{1/2}$ adalah 12,0398 jam.

Statistik *Cassia auriculata* dan 0,54 mg/kg Glimepirid secara signifikan mengurangi kadar glukosa darah bila dibandingkan dengan kontrol Glimepirid. Pharmacodynamically kombinasi *Cassia auriculata* dan 0,54 mg/kg Glimepirid yang potensiasi efek Glimepirid, tapi pharmacokinetically kombinasi ini adalah meningkatkan $T_{1/2}$, mengurangi T_{max} , C_{max} , AUC_{0-t} dan AUC_{0-inf} ketika dibandingkan dengan kontrol Glimepirid. Hasil ini menunjukkan bahwa, kombinasi *Cassia auriculata* dan 0,54 mg/kg

Glimepirid meningkatkan eliminasi Glimepirid dan terlepas dari Glimepirid yang mampu menunjukkan efek yang signifikan. Statistik kombinasi *Cassia auriculata* dan 0,27 mg/kg Glimepirid tidak signifikan mengurangi kadar glukosa darah bila dibandingkan dengan kontrol Glimepirid. Pharmacokinetically kombinasi *Cassia auriculata* dan 0,27 mg/kg Glimepirid adalah meningkatkan $T_{1/2}$, penurunan T_{max} , meningkatkan C_{max} , AUC_{0-t} , dan AUC_{0-inf} dari Glimepirid bila dibandingkan dengan kontrol Glimepirid. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi *Cassia auriculata* dan 0,27 mg/kg Glimepirid ini adalah mengurangi eliminasi Glimepirid. Sehingga meningkatkan toksisitas Glimepirid [8].

5. Sildenafil dan *Kaempferia parviflora*

Berkenaan dengan interaksi farmakokinetik, ekstrak *Kaempferia parviflora* secara signifikan menurunkan nilai AUC, yang menunjukkan tingkat absorpsi obat, dan C_{max} yang menunjukkan intensitas respon terapi sildenafil masing-masing sekitar 60-65 dan 40-52%. Hasil ini menyiratkan bahwa senyawa dalam ekstrak *Kaempferia parviflora* dapat mempengaruhi metabolisme sildenafil, terutama enzim metabolisme CYP450. Pengurangan

AUC dan/atau C_{max} dilaporkan dalam studi interaksi sildenafil dengan bosanten [16] dan sildenafil dengan *Epimedium Sagittatum* [17]. Keduanya dapat menyebabkan enzim metabolisme CYP450 dan eliminasi sildenafil, mengakibatkan pengurangan nilai AUC dan C_{max} dari sildenafil. Selain itu, studi terbaru menemukan bahwa ekstrak *Kaempferia parviflora* tidak mempengaruhi nilai T_{max} dari sildenafil. Demikian pula, T_{max} acetaminophen juga tidak berubah ketika co-pemberian dengan ekstrak *Kaempferia parviflora* [18]. Fenomena ini menyiratkan bahwa komponen dalam ekstrak *Kaempferia parviflora* tidak berpengaruh pada gerakan peristaltik saluran pencernaan atau waktu pengosongan lambung.

Namun disimpulkan pada penelitian ini, terdapat interaksi yang signifikan antara ekstrak *Kaempferia parviflora* dan sildenafil, yang mengakibatkan penurunan nilai AUC dan C_{max} sildenafil masing-masing sekitar 60-65 dan 40-52%. Interaksi obat-herbal antara ekstrak *Kaempferia parviflora* dan sildenafil harus dipertimbangkan dalam praktek klinis untuk mencegah kemungkinan terjadinya kegagalan terapi pengobatan disfungsi seksual [9]

6. Clozapine dan *Radix Rehmanniae*,
Fructus Schisandrae, *Radix Bupleuri*,
Fructus Gardeniae

Pemberian kombinasi obat-herbal telah menikmati meningkatnya popularitas dalam beberapa dekade terakhir. RR, FS, RB, dan FG secara luas digunakan pada pasien kejiwaan untuk menghilangkan efek samping dan meningkatkan efektivitas. Perubahan khasiat obat dapat disebabkan oleh interaksi obat-herbal yang meliputi interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik. Penelitian ini meneliti efek dari co-pemberian individu dari ekstrak air dari empat herbal pada farmakokinetik agen antipsikotik atipikal yang efektif, CLZ, pada tikus. Tidak ada perbedaan signifikan secara statistik dalam farmakokinetik CLZ yang diamati saat ada dan tidak adanya obat-obatan herbal, meskipun ada kecenderungan peningkatan paparan sistemik CLZ dengan RR dan penambahan FG.

Penelitian ini menunjukkan bahwa dosis akut persiapan air individu dari RR, FS, RB, dan FG menghambat metabolisme CLZ pada tikus tapi keduanya menggunakan kombinasi akut dan kronis dari obat-obatan herbal tidak secara signifikan mempengaruhi farmakokinetik dari CLZ. Studi kami menunjukkan bahwa CLZ berkhasiat sedikit dipengaruhi oleh interaksi

farmakokinetik antara obat-obatan herbal tersebut dan CLZ pada tikus. Hasil ini memberikan informasi berharga untuk pemahaman kita tentang mengapa penggunaan gabungan RR, FS, RB, atau FG dan CLZ memberikan hasil yang lebih buruk [10].

7. Sildenafil - *Epimedium sagittatum*

Dalam studi ini, dosis-normalisasi Data C_0 menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok 1 (kelompok kontrol) dan 2 (ekstrak *Epimedium Sagittatum*). Kami menemukan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak *Sagittatum Epimedium*, C_0 rendah ditemukan dalam penelitian ini, yang mungkin memberikan informasi lebih lanjut mengenai interaksi obat-herbal antara ekstrak *Sagittatum Epimedium* dan sildenafil.

Pada tahun 2006, Shin et al. melaporkan farmakokinetik sildenafil dalam sistem darah dan system portal pada tikus. Mereka menemukan dosis fenomena dari sildenafil antara 10 sampai 50 mg/kg pada tikus [19]. Dalam rangka untuk melakukan analisis mendalam dari interaksi obat-herbal antara ekstrak *Sagittatum Epimedium* dan sildenafil, normalisasi dosis sildenafil (dari 30 mg/kg sampai 10 mg/kg) dilakukan dalam penelitian

ini. Dari data yang didapat, kami menyarankan bahwa ekstrak *Sagittatum Epimedium* mungkin memiliki efek farmakokinetik parsial pada sildenafil.

Berdasarkan perspektif farmakokinetik, ada interaksi obat-herbal yang signifikan antara ekstrak *Sagittatum Epimedium* dan sildenafil. Pasien yang dianggap terintegrasi menggunakan ekstrak *Epimedium Sagittatum* dan sildenafil mungkin disarankan untuk mencegah kegagalan terapi mungkin karena peningkatan eliminasi sildenafil. Dari penelitian ini, kami berharap dapat memberikan informasi lebih lanjut tentang mengintegrasikan pengobatan herbal Timur dan Barat untuk mengelola disfungsi ereksi dalam praktek klinis [11].

8. Paracetamol - *Hypericum perforatum*

Konsentrasi plasma parasetamol diukur dengan menggunakan tinggi puncak. Parameter farmakokinetik parasetamol, konsentrasi maksimum (C_{max}), waktu untuk mencapai C_{max} (T_{max}), area di bawah kurva setelah ekstrapolasi dari waktu 0 hingga tak terbatas (AUC_{0-t}) laju eliminasi konstan (K_e), paruh eliminasi ($T_{1/2}$) dan (MRT) dihitung dengan menggunakan software

WinNonLin, versi 5.1, Pharsight (St. Louis, MO, USA).

Singkatnya, kami telah menunjukkan bahwa efek dari obat yang diuji dapat dimodifikasi melalui gangguan dengan sifat farmakokinetiknya, terutama jalur metabolisme. Kami menunjukkan bahwa efek hipnotik pentobarbital, gangguan motorik yang disebabkan oleh diazepam dan parasetamol sifat farmakokinetik dapat diubah dengan jangka pendek SJW co-pemberian [12].

Simpulan

Hasil yang didapatkan dari data-data diatas, disimpulkan bahwa beberapa memiliki interaksi yang signifikan antara obat dengan herbal, namun ada pula yang tidak terdapat interaksi setelah dilihat dari parameter farmakokinetiknya.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Bapak Taofik Rusdiana, Ph.D., M.Si., Apt selaku dosen pembimbing atas kritik, saran, dan kesediaannya dalam menelaah artikel ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Lin, Y.C., Bioteau, A.B., Ferrari, L.R. and Berde, C.B. 2004. The use of herbs and complementary and alternative medicine in pediatric preoperative patients. *Journal of Clinical Anesthesia*. 16, 4-6.
- [2] Izzo, A.A. 2004. Herb-drug interaction: an overview of the clinical evidence. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 19, 1-16.
- [3] Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Fallon J. *Indinavir concentrations and St. John's wort*. *Lancet* 2000; 355: 547-548.
- [4] Lal, V.K., *et al.* 2011. Interaction of Aqueous Extract of *Trigonella Foenum-Graecum* Seeds with Glibenclamide in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology* 6 (4): 102-106
- [5] Wongnawa, Malinee., *et al.* 2012. The effects of *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers. *Songklanakarin Journal Science and Technology*. 34 (5), 533-539.
- [6] MM, Sakyamah., *et al.* 2011. Effect of Aqueous Extract of *Cryptolepis sanguinolenta* on Pharmacokinetics of Artesunate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2011; 3(4): 313-318.
- [7] Rodrigues, Márcio., *et al.* 2014. Herb-drug Pharmacokinetic Interaction between Carica Papaya Extract and Amiodarone in Rats. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspcsCanada.org) 17(3) 302 – 315.
- [8] Jha, Akanksha., Elango, Kannan. 2014. Evaluation of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of *Cassia Auriculata* with Glimepiride in Streptozotocin Induced Diabetic Rat. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmaceutiucal Sciences*. Vol 1, Issue 4. Page No. 40-44.
- [9] Mekjaruskul, Catheleeya., Sripanidkulchai, Bungorn. 2015. Pharmacokinetic interaction between *Kaempferia parviflora* extract and sildenafil in rats. *J Nat Med* (2015) 69:224–231.
- [10] Tian, Dan-Dan., *et al.* 2016. Pharmacokinetic Evaluation of Clozapine in Concomitant Use of *Radix Rehmanniae*, *Fructus Schisandrae*, *Radix Bupleuri*, or *Fructus Gardeniae* in Rats. *Molecules* 2016, 21, 696; doi:10.3390/molecules21060696
- [11] Hsueh, Thomas Y., *et al.* 2013. Herb-Drug Interaction of *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim Extract on the Pharmacokinetics of Sildenafil in Rats. *Molecules* 2013, 18, 7323-7335; doi:10.3390/molecules18067323
- [12] Rašković, Aleksandar., *et al.* 2014. Interaction Between Different Extracts of *Hypericum perforatum* L. from Serbia and Pentobarbital, Diazepam and Paracetamol. *Molecules* 2014, 19, 3869-3882; doi:10.3390/molecules19043869
- [13] National Drug Committee. 2011. National list of essential medicines <http://www.thaifda.com/editor/data/files/ed/docs/heh%204-54>. PDF
- [14] Panossian, A., Hovhannisyan, A., Mamikonyan, G., Abrahamian, H., Hambardzumyan, E., Gabrielian, E., Goukasova, G., Wikman, G., and Wagner, H. 2000. Pharmacokinetics and oral bioavailability of andrographolide from *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in rats and human. *Phytomedicine*. 7(5), 351- 364.
- [15] Matuskova Z, Anzenbacherova E, Vecera R, Tlaskalova-Hogenova H, Kolar M, Anzenbacher P. Administration of a Probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of *E. coli* Nissle 1917 on

- amiodarone absorption in rats. Plos one, 2014; 9:e87150.
- [16] Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemanse J (2008) Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 64:43–50.
- [17] Hsueh TY, Wu YT, Lin LC, Chiu AW, Lin CH, Tsai TH (2013) Herb-drug interaction of *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim extract on the pharmacokinetics of sildenafil in rats. *Molecules* 18:7323–7335.
- [18] Mekjaruskul C, Sripanidkulchai B (2015) Herbal–drug interactions of *Kaempferia parviflora* extract and acetaminophen in rats (submitted).
- [19] Shin, H.S.; Bae, S.K.; Lee, M.G. Pharmacokinetics of sildenafil after intravenous and oral administration in rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *Int. J. Pharm.* 2006, 320, 64–70.