

Editor :
Mika Tri Kumala Swandari
Maic Audo Eybi Mayer

Penerbit
TOHAR MEDIA

PERKEMBANGAN & MANFAAT OBAT HERBAL SEBAGAI FITOTERAPI

Waode Munaeni, Meillisa Carlen Mainassy, Dian Puspitasari, Leni Susanti,
Nur Cholis Endriyatno, Ari Yuniastuti, Ni Ketut Wiradnyani, Prima Nanda Fauziah,
Adriani, Ami Febriza Achmad, Martina Kurnia Rohmah, Ilham Fadhilah Rahman,
Reina Yulianti, Fibe Yulinda Cesa, Godeliva Adriani Hendra, Rollando

PERKEMBANGAN DAN MANFAAT OBAT HERBAL SEBAGAI FITOTERAPI

Penulis

Waode Munaeni, Meillisa Carlen Mainassy, Dian Puspitasari,
Leni Susanti, Nur Cholis Endriyatno, Ari Yuniastuti, Ni Ketut
Wiradnyani, Prima Nanda Fauziah, Adriani, Ami Febriza
Achmad, Martina Kurnia Rohmah, Ilham Fadhilah Rahman,
Reina Yulianti, Fibe Yulinda Cesa, Godeliva Adriani Hendra,
Rollando

Editor

Mika Tri Kumala Swandari
Maic Audo Eybi Mayer

Penerbit

TOHAR MEDIA

Perkembangan Dan Manfaat Obat Herbal Sebagai Fitoterapi

Penulis :

Waode Munaeni, Meillisa Carlen Mainassy, Dian Puspitasari, Leni Susanti, Nur Cholis Endriyatno, Ari Yuniastuti, Ni Ketut Wiradnyani, Prima Nanda Fauziah, Adriani, Ami Febriza Achmad, Martina Kurnia Rohmah, Ilham Fadhilah Rahman, Reina Yulianti, Fibe Yulinda Cesa, Godeliva Adriani Hendra, Rollando

ISBN :

978-623-5603-81-0

Editor :

Mika Tri Kumala Swandari, Maic Audo Eybi Mayer

Desain Sampul dan Tata Letak

Ai Siti Khairunisa

Penerbit

CV. Tohar Media

Anggota IKAPI No. 022/SSL/2019

Redaksi :

Jl. Rappocini Raya Lr 11 No 13 Makassar

Jl. Hamzah dg. Tompo. Perumahan Nayla Regency Blok D No.25 Gowa

Telp. 0852-9999-3635/0852-4352-7215

Email : toharmedia@yahoo.com

Website : <https://toharmedia.co.id>

Cetakan Pertama Juni 2022

Hak Cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik termasuk memfotocopy, merekam atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

Undang-undang Nomor 19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak mengumumkan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana dengan pidana penjara paling lama 7 (Tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak **Rp. 5.000.000.000,00 (Lima Miliar Rupiah)**
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta atau hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat 1, dipidana paling lama 5 (**lima tahun**) dan/atau denda paling banyak **Rp. 500.000.000,00 (Lima Ratus Juta Rupiah)**

DAFTAR ISI

Halaman Depan	_i
Halaman Penerbit	_ii
Kata Pengantar	_iii
Daftar Isi	_iv
Bab 1. Sejarah Perkembangan Obat Herbal	_1
1.1. Pengantar	_1
1.2. Sejarah Penggunaan Herbal dari Beberapa Peradaban	_3
1.3. Sejarah Tanaman Obat Indonesia	_8
1.4. Perkembangan Obat Herbal di Bidang Akuakultur Dan Peternakan Unggas	_13
1.5. Penutup	_16
Bab 2. Potensi Rempah dan Herbal	_17
2.1. Pengantar	_17
2.2. Rempah-Rempah Dalam Sejarah	_19
2.3. Herba Indonesia	_23
2.4. Sebaran dan Pemanfaatan Rempah dan Herba Global	_26
2.5. Potensi Tanaman Rempah dan Obat Indonesia Sebagai Sumber Pangan Fungsional	_28
2.6. Prospek Pengembangan Pangan Fungsional Berbasis Tanaman Rempah dan Obat Indonesia	_33
2.7. Kendala dan Strategi Pengembangan Pangan Fungsional Berbasis Tanaman Rempah dan Obat di Indonesia	_34
2.8. Penutup	_35
Bab 3. Preparasi Bahan Tumbuhan dan Ekstraksi	_37
3.1. Pengantar	_37
3.2. Perlakuan Sampel Tumbuhan	_40
3.3. Definisi Ekstraksi	_42
3.4. Jenis dan Sifat Pelarut Ekstraksi	_46
3.5. Metode Ekstraksi	_49
3.6. Pemilihan Metode Ekstraksi	_49
3.7. Penutup	_52

Bab 4. Pemasaran Produk Obat Tradisional	_55
4.1. Pengantar	_55
4.2. Konsep Iklan	_61
4.3. Cara Memasarkan Obat Tradisional	_63
4.4. Analisis SWOT	_65
4.5. <i>Business Model Canvas</i> (BMC)	_70
Bab 5. Pengembangan Produk Obat Tradisional	_81
5.1. Pengantar	_81
5.2. Obat Bahan Alam di Indonesia	_82
5.3. Tujuan Pemakaian Obat Tradisional	_84
5.4. Pengembangan Obat Tradisional	_84
5.5. Kekuatan dan Kekurangan Pengembangan Obat Tradisional	_92
5.6. Strategi Pengembangan Obat Tradisional	_93
5.7. Penutup	_93
Bab 6. Penggolongan Tumbuhan Obat Berdasarkan Kandungan dan Khasiatnya	_95
6.1. Pengantar	_95
6.2. Sejarah Tanaman Obat	_95
6.3. Kandungan Senyawa Bioaktif Tanaman (Flavanoid, Isoflavon, Steroid, dll)	_97
6.4. Khasiat Senyawa Bioaktif Tanaman	_99
6.5. Penggolongan Tumbuhan Obat	_102
6.6. Penutup	_111
Bab 7. Tanaman Obat Penyakit Hormonal, Diabetes, dan Obesitas	_113
7.1. Pengantar	_113
7.2. Tanaman Obat Untuk Penyakit Hormonal	_115
7.3. Tanaman Obat Untuk Penyakit Diabetes dan Obesitas	_122
7.4. Penutup	_129
Bab 8. Potensi Tanaman Obat Lokal Dalam Mencegah dan Mengobati Infeksi Saluran Kemih	_131
8.1. Infeksi Saluran Kemih	_131
8.2. Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih	_134

- 8.3. Potensi Infusum Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) sebagai Pengganti Antibiotik pada Infeksi Saluran Kemih _135
- 8.4. Potensi Jahe (*Zingiber officinale*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Uropathogenic Escherichia coli* (UPEC) dan menurunkan ISK Asimtomatis _140
- 8.5. Potensi Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) dalam Mengatasi Prostatitis _142
- 8.6. Tanaman Obat untuk Mengatasi Gangguan Batu Saluran Kemih _145
- 8.7. Potensi Infusum Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) dan Ekstrak Daun Pandan (*Pandanus amarrylifolius* Roxb) dalam Mengobati Batu Ginjal _147
- 8.8. Penutup _148
- Bab 9. Tanaman Obat Yang Berkhasiat Antikanker _151**
 - 9.1. Definisi Kanker _151
 - 9.2. Tanaman Obat Yang Berkhasat Antikanker _152
- Bab 10. Tanaman Herbal Yang Berefek Sebagai Imunomodulator _165**
 - 10.1. Pengantar _165
 - 10.2. Definisi Imunomodulator _166
 - 10.3. Senyawa Bioaktif Tanaman Herbal _167
 - 10.4. Efek Farmakologis Tanaman Herbal Sebagai Imunomodulator _171
 - 10.5. Penutup _177
- Bab 11. Tanaman Obat Berefek Antioksidan _179**
 - 11.1. Pengantar _179
 - 11.2. Antioksidan Alami _180
 - 11.3. Antioksidan dari Buah dan Sayur _183
 - 11.4. Antioksidan dari Limbah Buah dan Sayur _185
 - 11.5. Antioksidan dari Jamur _188
 - 11.6. Antioksidan dari Tanaman Obat dan Rempah _189

11.7. Antioksidan dari Tanaman Laut	_193
Bab 12. Tanaman Obat Berkhasiat Sebagai Antiinflamasi	_197
12.1. Pengantar	_197
12.2. Antiinflamasi	_199
12.3. Senyawa Bioaktif Sebagai Antiinflamasi	_205
12.4. Jenis Tanaman Sebagai Antiinflamasi	_207
12.5. Penutup	_208
Bab 13. Tumbuhan Toksik (Halusinogenil, Alergenik, dan Teratogenik)	_209
13.1. Pengantar Tumbuhan Toksik	_209
13.2. Mekanisme Senyawa Toksik Tanaman	_211
13.3. Tumbuhan Alergenik	_213
13.4. Tumbuhan Halusinogenik	_216
13.5. Tumbuhan Teratogenik	_219
13.6. Penutup	_221
Bab 14. Mekanisme Zat Aktif Berkhasiat dan Interaksinya	_223
14.1. Pengantar	_223
14.2. Mekanisme Zat Aktif Berkhasiat dan Interaksinya	_225
14.3. Penutup	_234
Bab 15. Penilaian dan Evaluasi Rasionalitas Komposisi Produk Bahan Herbal Untuk Terapi Penyakit	_235
15.1. Pengantar	_235
15.2. Sejarah Obat Herbal atay Jamu	_237
15.3. Materi Penilaian dan Evaluasi Rasionalitas Komposisi Produk Bahan Herbal untuk Terapi Penyakit	_240
15.4. Resiko dan Efek Saming yang Diketahui dari Tanaman Obat yang Digunakan Dalam Obat/Jamu	_252
15.5. Penutup	_253

Bab 16. Interaksi Tanaman Herbal Dengan Obat _255

16.1. Pengantar _255

16.2. Enzim dan Protein Pembawa Pemetabolisme
Obat _256

16.3. *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) _260

16.4. *Ginkgo biloba* L. (Ginko) _264

16.5. *Allium sativum* L. (Bawang putih) _267

16.6. *Panax ginseng* c.a.meyer (Ginseng asia) _270

16.7. Penutup _272

Daftar Pustaka _274

Biografi _315

PERKEMBANGAN DAN MANFAAT OBAT HERBAL SEBAGAI FITOTERAPI

Penulis

Waode Munaeni, Meillisa Carlen Mainassy, Dian Puspitasari,
Leni Susanti, Nur Cholis Endriyatno, Ari Yuniastuti, Ni Ketut
Wiradnyani, Prima Nanda Fauziah, Adriani, Ami Febriza
Achmad, Martina Kurnia Rohmah, Ilham Fadhilah Rahman,
Reina Yulianti, Fibe Yulinda Cesa, Godeliva Adriani Hendra,
Rollando

Editor

Mika Tri Kumala Swandari
Maic Audo Eybi Mayer

Bab 16

Interaksi Tanaman Herbal Dengan Obat

16.1 Pengantar

Penggunaan suplemen herbal yang meningkat pesat dalam beberapa dekade terakhir didukung dengan aturan yang telah dibuat oleh pemerintah dengan sistem integratif, inklusif, dan toleran pada masing-masing negara (Wang et al., 2018). Penggunaan suplemen herbal juga dapat diterima secara luas oleh masyarakat umum dikarenakan kedekatan dengan budaya penggunaan obat bahan alam pada masing-masing negara (Chan and Ng, 2020). Misalnya di negara Tiongkok dikenal dengan TCM (*Traditional Chinese Medicine*), negara Jepang terdapat kampo, India dengan nama ayurveda, dan Indonesia dengan nama Jamu. Tidak seperti obat modern/kimiawi, obat herbal memiliki filosofi "*Multi Drug Multi Target*" dengan artian didalam obat herbal terdapat beberapa metabolit sekunder yang memiliki lebih dari satu efek farmakologi sehingga dapat dianggap bahwa banyak manfaat farmakologi yang diperoleh sekaligus (Ma et al., 2016). Efek farmakologi dari obat herbal juga dapat bervariasi, hal tersebut disebabkan adanya variasi metabolit sekunder didalam tumbuhan yang dikarenakan kondisi geografis tumbuh tumbuhan, kultivar, kondisi lingkungan, metode persiapan, dan metode ekstraksi yang digunakan (Liu et al., 2015).

Masyarakat global memiliki ketertarikan tersendiri pada penggunaan suplemen herbal karena percaya lebih efektif dan aman dibandingkan dengan obat kimiawi. Penggunaan TCM misalnya menyumbang hingga 50% dari semua obat di Tiongkok (Mattos et al., 2018). Di Amerika Serikat, dari survei mengungkapkan penggunaan suplemen herbal menyumbang 20% dari penggunaan obat (Li et al., 2013). Di Indonesia, hampir 30% masyarakat menggunakan suplemen herbal (Suparmi et al., 2021). Meskipun manfaat suplemen herbal tampak menjanjikan dan aman, namun ada potensi resiko terjadi interaksi antara suplemen herbal dengan obat kimiawi saat menggabungkannya. Hal tersebut dikarenakan kurang adanya studi yang mendalam terkait toksisitas, bukti kemanjuran, dan keamanan pada suplemen herbal. Berbeda dengan obat kimiawi yang dijual dipasaran setelah studi ilmiah dan uji klinis dengan persetujuan dari otoritas pengawasan obat. Banyak hasil interaksi antara suplemen herbal dan obat kimiawi yang memiliki efek samping yang merugikan, seperti hepatotoksik, kejang, dan perubahan tekanan darah yang tidak terkontrol. Oleh sebab itu, penggunaan suplemen herbal harus dipantau secara ketat agar morbiditas akibat penggunaan suplemen herbal dapat diminimalisir.

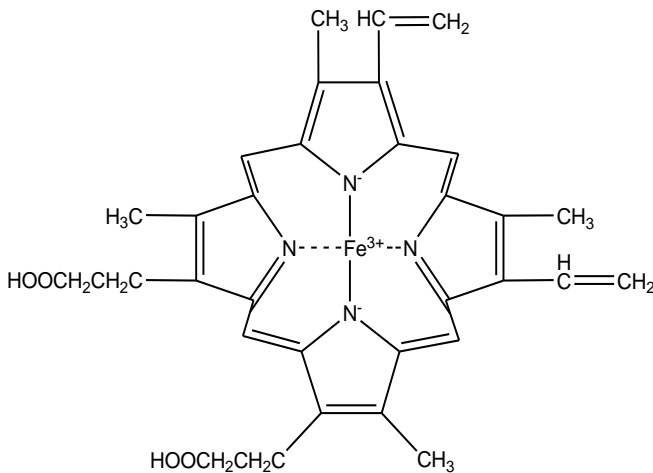
16.2 Enzim dan Protein Pembawa Pemetabolisme Obat

Efek farmakologi dan toksikologi suplemen herbal akan dipengaruhi oleh bioavailabilitas metabolit sekunder didalam tubuh. Metabolisme adalah proses penting untuk mengeluarkan senyawa asing dari dalam tubuh dengan cara merubah stuktur kimianya menjadi lebih hidrofil dan mudah larut didalam cairan tubuh kemudian keluarkan dalam bentuk urin, feses, dan keringat. Sementara enzim tertentu memetabolisme senyawa, protein pengangkut akan mengontrol eksresi senyawa itu yang diatur oleh reseptor inti. Adapun enzim yang memilki peran yang besar dalam metabolisme metabolit sekunder adalah sitokrom P450 dan UDP- *Glucuronosyltransferase*, sedangkan

protein transpornya adalah *ATP Binding Cassette* (Guengerich, 2020).

16.2.1 Sitokrom P450

Enzim sitokrom P450 (CYP P450) manusia merupakan protein yang memiliki heme (Gambar 17.1). Heme atau protoporphyrin IX merupakan besi (III) yang mengandung kofaktor porphyrin. Heme merupakan gugus aktif atau bagian yang penting pada sitokrom P-450 untuk reaksi oksidasi xenobiotik (Peter Guengerich and Avadhani, 2018). Mekanisme kerja dari sitokrom P-450 dimulai dari ikatan antara oksigen molekuler dengan kofaktor heme (setelah reduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+}) dan diubah menjadi bentuk reaktif yang digunakan pada berbagai macam reaksi oksigenasi khususnya reaksi hidroksilasi dan epoksidasi (Pochapsky, 2021). Sitokrom P450 dapat melakukan metabolisme metabolit sekunder seperti senyawa fenolik, alkaloid, flavonoid, steroid, dan terpenoid menjadi bentuk oksida (Benković et al., 2019, p. 450).



Gambar 16.1 Struktur Heme

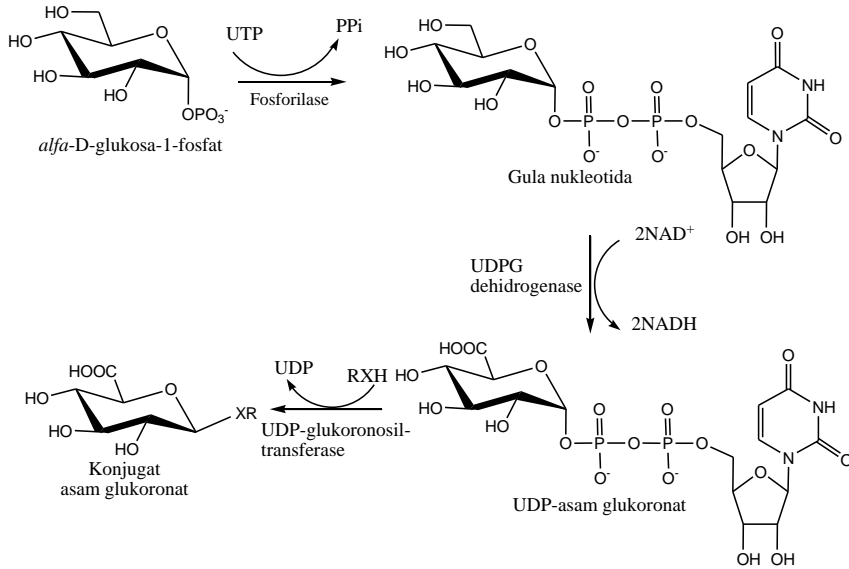
Enzim CYP P450 dibagi dalam beberapa subfamili berdasarkan kesamaan dalam urutan asam amino. Misalnya subfamili CYP1A, CYP1A2 diekspresikan secara khusus di liver,

usus dan paru-paru (Zhang et al., 2018). CYP1A bertanggung jawab untuk aktivasi karsinogen seperti amina polisiklik, arilamina, nitrosamin, dan aflatoksin B1 (Sutrisna, 2016). CYP2C9 banyak diekspresikan di hati dan ekspresi yang sedikit pada usus dan ginjal. CYP2C9 bertanggungjawab terhadap metabolisme tolbutamide dan S-warfarin (Bahar et al., 2017, p. 6). CYP2E1 terutama diekspresikan di hati, dan sebagian kecil di ginjal dan paru-paru bertanggung jawab untuk memetabolisme senyawa seperti etanol dan klorzoksazon. CYP3A4 adalah enzim lain yang sangat diekspresikan di hati dan usus, dan pada tingkat yang lebih rendah di paru-paru bertanggung jawab untuk memetabolisme nifedipin dan eritromisin (Vaz et al., 2018). Khususnya, CYP3A4 adalah gen CYP yang paling banyak dan sangat dapat diinduksi yang diaktifkan oleh rifampisin, deksametason, hidrokarbon polisiklik dan aflatoksin. CYP3A4 diinduksi secara in vivo maupun in vitro dalam kultur hepatosit manusia sebagai respons terhadap berbagai xenobiotik (misalnya, deksametason dan rifampisin) serta tanaman obat seperti, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (Ng et al., 2017).

16.2.2 UDP *Glucuronosyltransferase*

Uridine diphosphate (UDP) *glucuronosyltransferase* (UGT) bertanggung jawab atas metabolisme beragam zat endogen dan xenobiotik, termasuk obat-obatan, fitokimia makanan, polutan, karsinogen, dan karsinogen. Enzim ini memerlukan koenzim *uridine-5-diphospho- α -D-glucuronic acid* (UDPGA) (Steventon, 2020). Glukoronidasi merupakan jalur konjugasi paling umum pada. Bentuk koenzim dari asam glukoronat adalah asam 5'-difosfo- α -D-glukoronat (UDP-asam glukoronat) yang berasal dari α -D-glukosa-1-fosfat yang mengalami fosforilasi dengan katalis fosforilase sehingga menjadi gula nukleotida yang kemudian diikuti dengan oksidasi oleh enzim UDP-glukosa dehidrogenase sehingga menjadi UDP-asam glukoronat (Walia et al., 2018). UDP-asam glukoronat mengandung asam D-glukoronat dengan konfigurasi α , tetapi konjugat asam

glukoronat merupakan β -glikosida (Gambar 17.2). Berdasarkan divergensi evolusionernya, gen UGT diklasifikasikan ke dalam famili dan subfamili. Dari jumlah tersebut, UGT1A mengkatalisis hampir semua metabolisme obat.



Gambar 16.2 Jalur Biosintesis dan Reaksi UDP-Asam Glukoronat

16.2.3 Protein Pembawa

Senyawa obat dalam kondisi khusus dapat berbentuk ion organik pada pH fisiologis. Senyawa ionik tersebut diatur oleh *Organic Anion Transport* (OAT) pada organ hati, ginjal, dan pleksus koroid (Wiedemann and Pfanner, 2017). OAT menghilangkan senyawa endogen, seperti nukleotida siklik, prostaglandin, folat, neurotransmitter-metabolit dan hormon-konjugat serta xenobiotik seperti, antibiotik betalaktam, probenesid, diuretik thiazide, obat antiinflamasi nonsteroid dan metotreksat. *ATP Binding Cassette* (ABC) adalah protein transporter yang mengaktifkan proses ekstrusi (Locher, 2016). P-glikoprotein (P-gp) diekspresikan dalam jaringan ekskresi seperti hati, ginjal dan kelenjar adrenal serta jaringan penghalang otak,

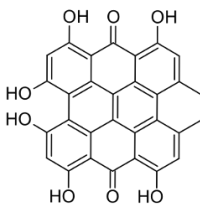
ovarium, testis, plasenta dan usus. Selain itu, P-gp memiliki peran fisiologis penting dalam detoksifikasi dan perlindungan tubuh terhadap xenobiotik dan metabolit toksik. Khususnya, efek samping yang penting secara klinis telah dilaporkan ketika digoxin (substrat P-gp) digunakan dengan quinidine, verapamil, talinolol, klaritromisin, itrakonazol, eritromisin dan propafenon. Protein *Multidrug and Toxin Extrusion* (MATE) adalah transporter yang baru-baru ini diidentifikasi yang memediasi langkah ekskresi akhir untuk kation organik (Claxton et al., 2021). MATE terlibat dalam fisiologis dan/atau proses farmakologis seperti farmakokinetik, resistensi pada jaringan tumor, dan sekresi hormon (Staud et al., 2013).

16.3 *Hypericum perforatum* (St. John's Wort)

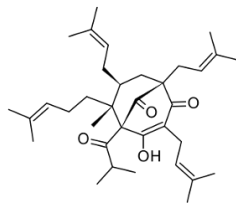
Hypericum perforatum atau dikenal dengan tumbuhan *St. John's Wort* tumbuh pada dataran rendah dan tinggi di benua Eropa dan Asia (Gambar 17.3). Tumbuhan ini akan berbunga pada musim semi dan memiliki bunga yang berwarna kuning. Secara empiris digunakan untuk terapi kecemasan, depresi, dan gangguan tidur. Pada akhir abad ke-20 dan awal abad ke-21, *H. perforatum* direkomendasikan untuk pengobatan depresi ringan dan sedang (Zirak et al., 2019). Sejumlah uji klinis menunjukkan bahwa terapi dengan *H. perforatum* memiliki kemanjuran yang hampir sama dengan penggunaan antidepresan trisiklik (yaitu, imipramine) dan inhibitor reuptake serotonin selektif (misalnya, fluoxetine dan paroxetine) (Wölflle et al., 2014). Bagian tumbuhan yang digunakan adalah bagian bunga, kuncup, tangkai, dan daun. Bagian bunga dan kuncup biasanya diseduh seperti teh, adapula yang dibentuk dalam sediaan kapsul, tingkur, dan salep topikal (Ng et al., 2017).



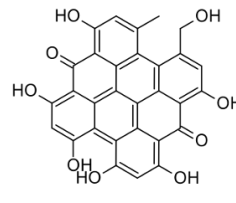
Gambar 16.3 Bunga dan Daun dari *Hypericum perforatum*



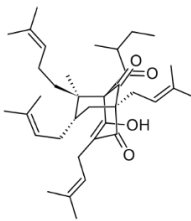
Hiperisin



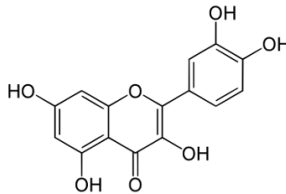
Hiperforin



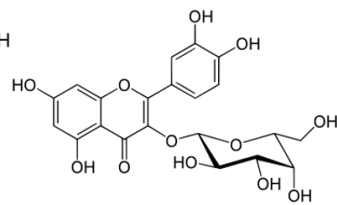
Pseudohiperisin



Adhiperforin



Kuersetin



Hiperosit

Gambar 16.4 Senyawa Kimia Pada *Hypericum perforatum*

H. perforatum pada beberapa penelitian, memiliki golongan senyawa aktif seperti naptodiantron, floroglusinol, flavonoid, dan minyak atisiri. Senyawa yang spesifik dapat memiliki efek farmakologi adalah hiperisin, pseudohiperisin, hiperforin, adhiperforin, kuersetin, hiperosit, kuersitrin, isokuersetin, biapigenin, terpen, dan alkohol (Gambar 17.4). Senyawa hipersin dan pseudohiperisin digunakan sebagai senyawa penanda untuk proses standarisasi ekstrak dalam sebuah sediaan farmasi (Guo et al., 2018).

Tabel 16.1 Interaksi *H. perforatum* dengan Substrat CYP3A

Golongan Obat	Obat	Mekanisme	Luaran Klinik
Antikanker	Irinotecan	Induksi CYP	Menurunkan AUC and C _{max}
	Imatinib	Induksi CYP	Menurunkan AUC and C _{max}
Antikonvulsan	Carbamazepine	Induksi CYP	Menurunkan INR
	Phenobarbital	Induksi CYP	Menurunkan bioavailabilitas dan AUC
Antihipertensi	Nifedipine	Induksi CYP	Menurunkan AUC dan C _{max}
	Verapamil	Induksi CYP	Menurunkan AUC dan C _{max}
Antiretroviral	Indinavir	Induksi CYP	Menurunkan AUC dan C _{sh}
	Nevirapine	Induksi CYP	Menurunkan AUC dan C _{max}
Psikotropika (Benzodiazepine)	Midazolam	Induksi CYP	Menurunkan bioavailabilitas dan AUC
	Alprazolam	Induksi CYP	Menurunkan bioavailabilitas dan AUC
Imunosupresan	Cyclosporine	Induksi CYP	Menurunkan AUC dan C _{max}
	Tacrolimus	Induksi CYP	Menurunkan AUC dan C _{max}

Golongan Obat	Obat	Mekanisme	Luaran Klinik
Opioid	Methadone	Induksi CYP	Menurunkan AUC

CYP: CYP: cytochrome P450; P-gp: P-glycoprotein; INR = *International normalized ratio*; AUC: Area di bawah kurva konsentrasi-waktu plasma; C_{8h}: Konsentrasi plasma pada 8 jam; C_{max}: Konsentrasi plasma maksimal.

Dari hasil beberapa penelitian, ekstrak dan senyawa hasil isolasi dari *H. perforatum* mampu menghambat metabolisme yang dimediasi CYP yang diekspresikan cDNA (Soleymani et al., 2017). Biotransformasi yang diperantarai CYP2C9-, CYP2D6-, dan CYP3A4 yang diekspresikan oleh cDNA dihambat oleh hyperforin. Demikian juga, biapigenin I3, II8 terbukti menghambat secara kompetitif pada CYP1A2-, CYP2C9-, dan CYP3A4-dimediasi fenasetin-o-dietilasi, diklofenak 4-hidroksilasi, dan testosteron 6b-hidroksilasi. Hasil menunjukkan bahwa metabolit sekunder *H. perforatum* mampu menghambat biotransformasi yang dimediasi oleh CYPs, CYP2D6 dan CYP3A. Demikian pula, tingtur *H. perforatum* dan hiperisin, mampu menghambat metabolisme 7-benzyloxyresorufin yang diekspresikan oleh cDNA (Chrubasik-Hausmann et al., 2019). CYP3A4 dan P-glikoprotein diatur secara transkripsi oleh reseptor inti yang ditunjuk sebagai *pregnane X receptor* (PXR). CYP paling melimpah pada manusia termasuk dalam subfamili CYP3A, yang menyumbang hingga 60% dari total hepatic dan hingga 90% dari total CYP. Subfamili CYP3A manusia mencakup empat anggota, yaitu CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, dan CYP3A43. CYP3A4 diekspresikan secara melimpah dan bertanggung jawab atas metabolisme berbagai macam senyawa obat yang beragam secara struktural termasuk antibiotik makrolida, 3-hidroksi-3-metilglutratil koenzim A (HMG-CoA)-reduktase inhibitor, inhibitor protease HIV, benzodiazepin, dan immunosupresan (Russo et al., 2014).

Konsumsi *H. perforatum* bersamaan dengan obat kimia/obat yang diresepkan memiliki potensi menciptakan interaksi antara keduanya dengan konsekuensi pada luaran klinik. Efek yang ditimbulkan dapat berupa efek sinergis ataupun antagonis yang memiliki dampak pada kerusakan organ ataupun kematian akibat toksisitas. Beberapa kasus yang dilaporkan, *H. perforatum* bila digunakan bersamaan dengan *irinotecan*, *imatinib*, *nifedipine*, *verapamil*, *nevirapine*, *cyclosporine*, dan *tacrolimus* dapat menurunkan area di bawah kurva konsentrasi-waktu plasma (AUC) dan konsentrasi plasma maksimal. Kemudian, penggunaan *H. perforatum* bersamaan dengan carbamazepine akan menurunkan *international normalized ratio* dari carbamazepine. Selain itu, bila *H. perforatum* dan alprazolam digunakan secara bersamaan, maka akan menurunkan bioavailabilitas dari alprazolam sehingga harus ada penyesuaian dosis yang diberikan saat terapi (Tabel 17.1).

16.4 *Ginkgo biloba* L. (Ginko)

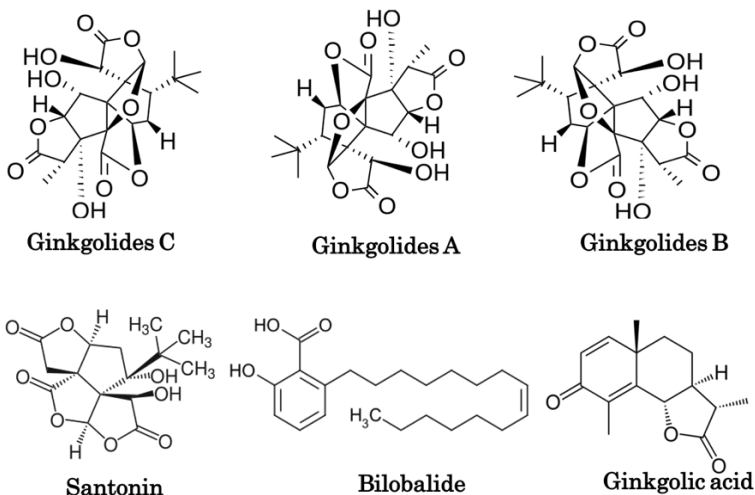
Ginkgo biloba (gambar 17.5) merupakan tanaman obat yang berasal dari negara Tiongkok, dinegara asalnya dikenal dengan nama “Yin-xing”. Tumbuhan ini dikenal dengan tumbuhan “panjang umur” dengan waktu hidup rata-rata sampai 200 tahun. Tanaman ini akan menghasilkan buah pada musim dingin dan daun yang berwarna hijau. Bagian tumbuhan yang dimanfaatkan untuk pengobatan adalah bagian daun dan biji. Pada TCM, biji ginkgo digunakan untuk mengobati batuk, asma, anuresis, infeksi kulit, dan infeksi parasit cacing pada usus. Daun ginkgo dimanfaatkan untuk mengobati amnesia, gangguan kognitif, aritmia, penyumbatan pembuluh darah, kanker, diabetes, dan trombosis (Mei et al., 2017). Ginkgo menyebabkan peningkatan mikrosirkulasi aliran darah, penghambatan agregasi eritrosit, antagonis faktor pengaktif trombosit, penangkal radikal bebas, dan perlindungan edema (Kang and Lin, 2018). Penggunaan produk ginkgo sudah sangat meluas hingga saat ini, di Amerika Serikat merupakan produk suplemen

herbal terlaris pada tahun 2019 dengan omset penjualan sebesar US\$ 97 juta, sementara total penjualan produk ginkgo di seluruh dunia adalah US\$ 1,98 miliar, dengan US\$ 987 juta dijual di Cina, US\$ 123 juta di Jerman, US\$ 23 hingga 92 juta di Australia, Prancis, Brasil, dan Korea (Kramer and Ortigoza, 2018).



Gambar 16.5 Buah dan Daun dari *Ginkgo biloba* L.

Secara fitokimia, ginkgo memiliki senyawa kimia yang bertanggungjawab pada aktivitas farmakologi yaitu ginkgolides A, B, C, J, bilobalide, Ginkgolic acid dan santonin (Yuan et al., 2019) (gambar 17.6). Dosis yang direkomendasikan dari ekstrak kering standar untuk penggunaan oral ginkgo (24% ginkgo flavonol glikosida dan 6% terpeno lakton) adalah 120 hingga 240 mg setiap hari untuk demensia dan gangguan ingatan, dan 120 hingga 160 mg setiap hari untuk klaudikasio intermiten dan tinnitus (Kramer and Ortigoza, 2018). Efek samping yang sering terjadi adalah gangguan gastrointestinal, diare, muntah, reaksi alergi, pruritus, sakit kepala, pusing, dan mimisan (Diamond and Bailey, 2013). Profil farmakokinetik bilobalide dan ginkgolides A dan B diteliti setelah pemberian oral 80 mg ekstrak ginkgo (flavonoid 24% dan terpenoid 6%). Bioavailabilitas absolut ginkgolide A dan B adalah 80%, sedangkan ginkgolide C menunjukkan bioavailabilitas yang sangat rendah. Bioavailabilitas bilobalide adalah 70% setelah pemberian ekstrak 120 mg. Dalam studi farmakokinetik lain, bioavailabilitas rata-rata ginkgolide A, ginkgolide B, dan bilobalide ditemukan masing-masing sebesar 80%, 88%, dan 79% (Ude et al., 2013).



Gambar 16.6 Senyawa Kimia Pada *Ginkgo biloba* L.

Interaksi yang paling sering terjadi pada penggunaan ginkgo bersamaan dengan obat adalah potensiasi antikoagulan (Tan and Lee, 2021). Hal tersebut dikarenakan afek antiplatelet dari berbagai senyawa ginkgolides yang dikaitkan dengan kasus pasca operasi, misalnya perdarahan, hifema spontan, dan perdarahan intrakranial spontan (Yuan et al., 2017). Pada beberapa kasus dilaporkan adanya efek sinergis antara aspirin dengan ekstrak ginkgo, dilaporkan pasien dengan umur 55 tahun mengalami pendarahan spontan pada iris ke dalam ruang anterior mata (hifema) setelah mengkonsumsi ekstrak ginkgo sebanyak 30 mg dua kali sehari dalam satu minggu. Pasien tersebut juga mengkonsumsi aspirin dengan dosis 325 mg. Kemudian, pasien dengan umur 65 tahun yang mengalami hemoragi parietal setelah mengkonsumsi ekstrak ginkgo sebanyak 40 mg satu kali sehari dalam satu minggu, selain itu pasien juga mengkonsumsi warfarin (Savaskan et al., 2018) (Tabel 17.2).

Tabel 16.2 Interaksi *Ginkgo biloba* L dengan Obat

Golongan Obat	Obat	Mekanisme	Luaran Klinik
Antikoagulan	Warfarin	Efek sinergis	Hemoragi parietal
Kardiovaskular	Digoxin	Induksi P-gp	Meningkatkan AUC and C _{max}
	Aspirin	Efek sinergis	Hifema

P-gp: P-glycoprotein; AUC: Area di bawah kurva konsentrasi-waktu plasma; C_{max}: Konsentrasi plasma maksimal.

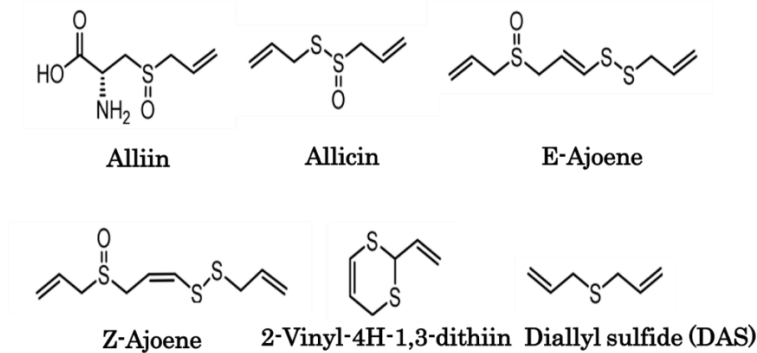
16.5 *Allium sativum* L. (Bawang putih)

Bawang putih (*Allium sativum* L.) (Gambar 17.7) adalah tanaman rempah dan herbal tertua didunia. Tanaman ini sevara luas digunakan untuk mengobati penyakit seperti pilek, influenza, gigitan ular, dan hipertensi (Majewski, 2014). Spesies allium dan komponen aktifnya dilaporkan dapat mengurangi risiko diabetes dan penyakit kardiovaskular, melindungi terhadap infeksi dengan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dan memiliki sifat antimikroba, antijamur, anti-penuaan serta anti-kanker (Rastogi et al., 2016). Bawang putih telah digunakan untuk keperluan memasak sebagai bumbu yang dapat membumbui makanan selama proses memasak. Selain itu, ia memiliki tujuan terapeutik antara lain pengobatan gangguan paru-paru, batuk rejan, gangguan lambung, pilek, sakit telinga, dan membantu mencegah penyakit kardiovaskular (Kumar et al., 2021) . Sementara ekstrak bawang putih tua (AGE), dibuat dari bawang putih tua adalah obat herbal tradisional yang telah terbukti meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan dengan demikian dapat menghambat kanker dan gangguan jantung.



Gambar 16.7 Buah dan Daun dari *Allium sativum* L.

Bawang putih dilaporkan mengandung senyawa alliin seperti ajoenes (E-ajoene, Z-ajoene), thiosulfonates (allicin), vinylthiols (2-vinyl-(4H)-1,3-dithiol, 3-vinyl-(4H)-1,2-dithiol), sulfida (diallyl disulfida (DADS), diallyl trisulfida (DATS) dan lain-lain yang menyumbang 82% dari keseluruhan kandungan sulfur bawang putih (Shang et al., 2019). Alliin, sistein sulfoksida utama diubah menjadi allicin oleh enzim allinase setelah memotong bawang putih dan memecah parenkim. S-propil-sistein-sulfoksida (PCSO), allicin dan S-metil sistein-sulfoksida (MCSO) adalah molekul bau utama dari homogenat bawang putih yang baru digiling (Borlinghaus et al., 2014) (gambar 17.8).



Gambar 16.8 Senyawa Kimia Pada *Allium sativum* L

Dosis yang direkomendasikan adalah sekitar 4 g bawang putih segar setiap hari, yang setara dengan sekitar 8 mg minyak bawang putih atau 600 hingga 900 mg bubuk bawang putih yang distandarisasi dengan kandungan alliin 1,3% (Sobenin et al., 2019). Efek samping bawang putih biasanya ringan dan sementara; termasuk napas dan bau badan, reaksi alergi, mual, mulas, dan perut kembung. Bawang putih telah dilaporkan menghambat agregasi trombosit, dan pasien dengan kelainan perdarahan harus diingatkan tentang penggunaan suplemen bawang putih yang tidak terkontrol. Suplemen bawang putih dianjurkan dihentikan sebelum operasi besar (Jafari et al., 2021).

Tabel 16.3 Interaksi *Allium sativum* L dengan Obat

Golongan Obat	Obat	Mekanisme	Luaran Klinik
Antikoagulan	Warfarin	Induksi CYP dan P-gp	Peningkatan INR dan waktu pembekuan
Antiretroviral	Saquinavir	Efek sinergis	Menurunkan AUC, C _{8h} and C _{max}

CYP: CYP: cytochrome P450; P-gp: P-glycoprotein; INR = *International normalized ratio*; AUC: Area di bawah kurva konsentrasi-waktu plasma; C_{8h}: Konsentrasi plasma pada 8 jam; C_{max}: Konsentrasi plasma maksimal.

Allicin yang merupakan metabolit bawang putih utama telah terbukti memiliki aktivitas antiplatelet. Pemberian minyak atsiri bawang putih 25 mg setiap hari selama lima hari menghasilkan penghambatan agregasi trombosit yang signifikan. Sebuah laporan kasus hematoma epidural spontan pada pria 87 tahun dikaitkan dengan konsumsi bawang putih yang berlebihan. Karena pasien tidak meminum obat resep pada saat kasus perdarahan semua parameter laboratorium, termasuk profil faktor pembekuan terlihat normal, dokter percaya bahwa satu-satunya penjelasan yang mungkin untuk terjadinya

hematoma adalah konsumsi harian pasien dari empat siung (sekitar 2 g) bawang putih untuk jangka waktu yang tidak ditentukan (Lawson and Hunsaker, 2018).

Efek farmakologis menunjukkan bahwa penggunaan bawang putih berpotensi meningkatkan efek antikoagulan. Terdapat kasus yang menjelaskan bahwa pasien yang telah beri warfarin mengalami dua kali lipat INR setelah mereka mengkonsumsi produk bawang putih, tetapi tidak ada informasi yang diberikan mengenai jumlah bawang putih dan durasi penggunaan, nilai INR, deskripsi gejala, dan hasil klinis. Penggunaan bawang putih jelas mengakibatkan pengurangan bioavailabilitas saquinavir, mungkin melalui induksi enzim CYP, khususnya isoform CYP3A4 yang terutama bertanggung jawab untuk metabolisme saquinavir. Oleh karena itu, kemungkinan obat lain dengan metabolisme yang dimediasi CYP3A4 yang signifikan juga dapat terpengaruh (Agbabiaka et al., 2017). Mekanisme lain dapat mencakup induksi P-glikoprotein (Tabel 17.3).

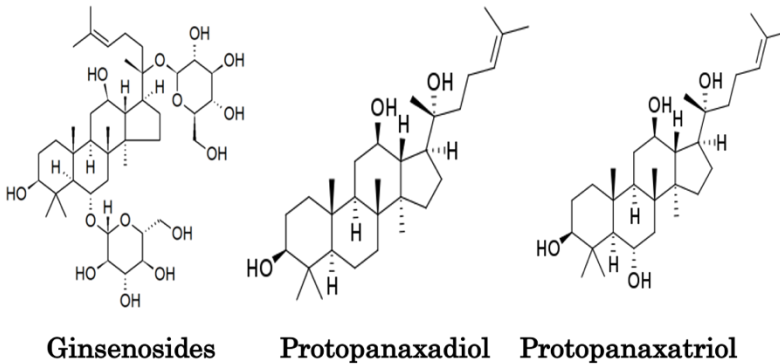
16.6 *Panax ginseng* c.a.meyer (Ginseng asia)

Panax ginseng C.A. Meyer adalah herba dari famili *Araliaceae* dan umumnya dikenal sebagai ginseng Asia atau Korea. Selama ribuan tahun, *P. ginseng* (Pinyin: Ren Shen) telah digunakan dalam pengobatan Cina sebagai tonik untuk meningkatkan stamina dan vitalitas (gambar 17.9). Tumbuhan ini juga memiliki sifat adaptogenik yang memiliki banyak manfaat penyembuhan (Mancuso and Santangelo, 2017).



Gambar 16.9 Akar dari *Panax ginseng* C.A. Meyer

Akar ginseng *P. ginseng* digunakan untuk pengobatan dan memiliki metabolit sekunder yaitu saponin triterpen yang dikenal sebagai ginsenosides atau panaxosides, protopanaxadiol, protopanaxatriol (Wu et al., 2018) (gambar 17.10). *P. ginseng* memiliki efek farmakologis yaitu imunomodulator, anti-inflamasi, antitumor, relaksasi otot polos, stimulan, dan efek hipoglikemik (Rajabian et al., 2019).



Gambar 16.10 Senyawa Kimia Pada *Panax ginseng*

Dosis yang dianjurkan adalah 200 mg ekstrak standar setiap hari (4% total ginsenosides). Efek samping yang dilaporkan termasuk insomnia, diare, perdarahan vagina, mastalgia, payudara bengkak, peningkatan libido, episode manik, dan kemungkinan penyebab sindrom Stevens-Johnson. Terdapat 'sindrom penyalahgunaan Ginseng' (dosis yang dikonsumsi sekitar 3 g setiap hari) telah dijelaskan dengan gejala seperti hipertensi, sulit tidur, erupsi kulit, diare pagi, dan agitasi. Dosis 15 g setiap hari dapat menyebabkan depersonalisasi, kebingungan, dan depresi. Sebuah tinjauan sistematis menyimpulkan bahwa efek samping yang terkait dengan penggunaan ginseng jarang terjadi, ringan, dan sementara (Liu et al., 2020).

Tabel 16.4 Interaksi *Panax ginseng* dengan Obat

Golongan Obat	Obat	Mekanisme	Luaran Klinik
Antikoagulan	Warfarin	Efek sinergis	Menurunkan INR
Antidepresan	Phenelzine	Efek sinergis	Sakit kepala, insomnia, tremor

INR = *International normalized ratio*;

Interaksi yang paling sering dilaporkan adalah interaksi dengan inhibitor monoamine oksidase (MAOIs). Ada laporan dalam literatur tentang interaksi potensial antara ginseng dan phenelzine. Gejala yang dijelaskan termasuk insomnia, sakit kepala dan gemetar pada wanita 64 tahun ketika ginseng ditambahkan ke rejimen phenelzine-nya. Ginseng memiliki potensi untuk mengganggu koagulasi dan karena itu berinteraksi dengan warfarin. Namun, tidak ada laporan literatur tentang peningkatan INR dengan penggunaan kedua obat secara bersamaan. Menariknya, penggunaan ginseng telah dikaitkan dengan penurunan INR (Kang et al., 2020).

16.7 Penutup

Penggunaan tanaman herbal secara empiris memiliki manfaat yang banyak untuk proses pengobatan. Hal tersebut dikarenakan tanaman tersebut telah dipercaya secara turun temurun memiliki efek farmakologi dan mempunyai efek samping yang kecil. Akan tetapi, penggunaan tanaman herbal harus bijaksana karena senyawa metabolit sekunder yang masuk didalam tubuh manusia juga merupakan senyawa xenobiotik yang akan mengalami proses metabolisme yang dapat pula memiliki efek toksik yang tinggi. Efek toksik yang ditimbulkan dapat berupa efek toksik tunggal karena dosis yang berlebihan atau efek toksik akibat penggunaan bersamaan dengan

obat/senyawa lain. Perlu data tambahan untuk melengkapi kajian interaksi antara tumbuhan herbal dan senyawa obat, hal tersebut dapat dikarenakan kurangnya data yang diperoleh secara langsung dan interaksi yang terjadi juga langka. Oleh sebab itu, perlu adanya kajian yang lebih mendalam lagi dengan cara penelitian secara langsung.



Fitoterapi pengobatan dan pencegahan penyakit menggunakan tanaman, bagian tanaman, dan sediaan yang terbuat dari tanaman (tanaman obat/herbal) merupakan bagian penting dalam pengobatan. Dalam menemukan suatu herbal yang berkhasiat sebagai obat, banyak langkah yang harus dilalui. Berawal dari uji kandungan metabolit sekunder, aktivitas herbal baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, serta kajian toksisitas herbal tersebut. Dalam kajian fitoterapi juga perlu melihat komposisi bahan herbal untuk terapi. Selain itu, interaksi obat dan herbal perlu dikaji untuk mengurangi resiko kegagalan terapi.

Buku ini menyajikan informasi mengenai sejarah perkembangan dan potensi rempah sebagai obat herbal, preparasi bahan tanaman obat dan ekstraksi, pemasaran dan pengembangan produk obat herbal, penggolongan tanaman obat berdasarkan kandungan kimia dan khasiatnya, jenis tanaman obat yang berkhasiat untuk hormonal, diabetes, obesitas, infeksi saluran kemih, antikanker, imunomodulator, antioksidan, antiinflamasi, tanaman toksik (halusinogenik, alergenik, teratogenik), mekanisme zat aktif dan interaksinya, rasioanlitas komposisi bahan herbal dan interaksi tanaman herbal dengan obat.

Melalui 16 BAB yang disajikan buku Perkembangan Dan Manfaat Obat Herbal Sebagai Fitoterapi ini dapat menjadi gerbang utama dan referensi untuk mengawali siapapun yang akan mempelajari lebih lanjut terkait penggunaan bahan herbal untuk terapi.

TOHAR MEDIA

No Anggota IKAPT : 022/SSL/2019
Workshop : JL. Rappocini Raya Lr.II A No 13 Kota Makassar
Redaksi : JL. Muhktar dg Tompo Kabupaten Gowa
Perumahan Nayla Regency Blok D No 25
Telp. (0411) 8987659 Hp. 085299993635
<https://toharmedia.co.id>

