



KAJIAN SISTEMATIS POTENSI INTERAKSI OBAT-OBAT HERBAL TERHADAP ENZIM SITOKROM P450 (CYP450) DAN IMPLIKASI KLINISNYA PADA PASIEN KANKER YANG MENJALANI KEMOTERAPI

Bayu Pamungkas¹, Andhini Dwi Andriadi², Zaidan Al-Fajry³

^{1,2}Program Studi Kedokteran Militer, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

³Program Studi Kimia Militer, Fakultas MIPA Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

bayumedicine@gmail.com, Zaidhandhin1307@gmail.com

Abstrak

Penggunaan obat herbal bersamaan dengan kemoterapi semakin meningkat di kalangan pasien kanker. Beberapa herbal diketahui memengaruhi aktivitas enzim sitokrom P450 (CYP450), yang berperan penting dalam metabolisme obat antikanker. Perubahan aktivitas enzim ini dapat menimbulkan interaksi farmakokinetik yang berdampak pada efektivitas maupun toksisitas terapi. Tujuan kajian sistematis ini bertujuan menilai potensi interaksi obat-herbal terhadap isoenzim CYP450 serta implikasi klinisnya pada pasien kanker. Metode penelusuran literatur dilakukan melalui ScienceDirect, MDPI, Frontiers, BMC, dan Nature dengan kata kunci “herbal-drug interaction”, “cytochrome P450”, dan “anticancer drugs”. Artikel yang disertakan mencakup studi *in vitro*, *in vivo*, observasional, dan laporan kasus yang meneliti efek herbal terhadap CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, dan CYP3A4. Hasil sepuluh artikel memenuhi kriteria inklusi. Herbal seperti *St. John's wort*, *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, *Curcuma longa*, dan *Allium sativum* terbukti memengaruhi aktivitas CYP3A4 dan CYP2D6. Simpulan dan saran herbal dapat memodulasi aktivitas CYP450 sehingga memengaruhi efektivitas dan keamanan kemoterapi. Diperlukan skrining penggunaan herbal sebelum terapi serta penelitian klinis lanjutan untuk memperkuat bukti hubungan ini.

Kata Kunci: Interaksi Obat-Herbal, Sitokrom P450, Kemoterapi, Pasien Kanker, Farmakokinetik..

Abstract

The concurrent use of herbal medicines and chemotherapy is increasingly common among cancer patients. Many herbs are known to affect cytochrome P450 (CYP450) enzyme activity, which plays a crucial role in the metabolism of anticancer drugs. Altered CYP450 activity may lead to pharmacokinetic interactions that impact drug efficacy and toxicity. Objective this systematic review aims to evaluate the potential herb-drug interactions involving CYP450 isoenzymes and their clinical implications in cancer patients undergoing chemotherapy. Methods literature was retrieved from ScienceDirect, MDPI, Frontiers, BMC, and Nature using the keywords “herbal-drug interaction,” “cytochrome P450,” and “anticancer drugs.” Eligible studies included in vitro, in vivo, observational, and case reports investigating the effects of herbs on CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. Results ten studies met the inclusion criteria. Herbs such as St. John's wort, Ginkgo biloba, Panax ginseng, Curcuma longa, and Allium sativum were found to modulate CYP3A4 and CYP2D6 activity. Conclusion and recommendation herbal medicines can significantly alter CYP450-mediated drug metabolism, affecting chemotherapy safety and efficacy. Patient screening and further large-scale clinical trials are recommended.

Keywords: Herb-Drug Interaction, Cytochrome P450, Chemotherapy, Cancer Patients, Pharmacokinetics

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

* Corresponding author : Bayu Pamungkas

Address : Universitas Pertahanan, Bogor, 16144, Indonesia

Email : bayumedicine@gmail.com

Phone : 089519703543

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia dengan beban penyakit yang terus meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan laporan *GLOBOCAN 2022*, terdapat lebih dari 19,3 juta kasus baru kanker dan 10 juta kematian akibat kanker secara global. Di Indonesia, prevalensi kanker mencapai sekitar 1,8% populasi atau lebih dari 347.000 kasus, dengan jenis kanker tersering meliputi kanker payudara, serviks, paru, dan kolorektal (Berretta et al., 2022; Gougis et al., 2021). Kemoterapi masih menjadi pilar utama dalam pengobatan kanker karena kemampuannya menekan proliferasi sel ganas melalui mekanisme sitotoksik dan antiproliferatif. Namun, penggunaan agen kemoterapi sering disertai risiko efek samping berat serta interaksi farmakokinetik yang dapat memengaruhi keberhasilan terapi (Fasinu & Rapp, 2019).

Dalam dekade terakhir, penggunaan obat-obat herbal dan suplemen alami meningkat tajam di kalangan pasien kanker. Studi oleh Fasinu & Rapp (2019) menunjukkan bahwa sekitar 43% pasien kanker di Amerika Serikat menggunakan herbal bersamaan dengan obat resep, sedangkan Bazrafshani et al. (2023) melaporkan prevalensi hingga 70% pada populasi kanker di Asia. Fenomena ini sering terjadi tanpa pengawasan medis, karena pasien meyakini bahwa bahan herbal aman dan “alami”. Namun, berbagai penelitian menunjukkan bahwa herbal seperti *St. John's wort*, *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, *Allium sativum*, dan *Curcuma longa* memiliki potensi besar untuk memengaruhi metabolisme obat melalui modulasi enzim sitokrom P450 (CYP450) (Gougis et al., 2021; Orzetti & Baldo, 2023; Rodseeda et al., 2022).

Enzim CYP450 merupakan superfamilia enzim oksidatif fase I yang berperan penting dalam

biotransformasi xenobiotik, termasuk obat antikanker. Isoenzim CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP1A2 diketahui bertanggung jawab atas metabolisme lebih dari 70% obat kemoterapi sistemik (Mudywiwa et al., 2023). *St. John's wort* menginduksi ekspresi CYP3A4 melalui aktivasi reseptor pregnane X (PXR), sehingga menurunkan kadar plasma docetaxel, irinotecan, dan imatinib (Fasinu & Rapp, 2019; Gougis et al., 2021). Sebaliknya, *garlic* dan *milk thistle* bersifat inhibitor terhadap CYP3A4, yang dapat meningkatkan risiko toksisitas obat antikanker (Berretta et al., 2022; Rodseeda et al., 2022). Selain itu, *Ginkgo biloba* dan *Panax ginseng* dapat memodulasi CYP2D6 dan CYP1A2, memengaruhi metabolisme obat seperti cyclophosphamide dan tamoxifen (Wanwimolruk & Prachayasittikul, 2014).

Interaksi ini memiliki implikasi klinis penting karena dapat mengubah farmakokinetik

dan farmakodinamik obat kemoterapi, yang berpotensi menyebabkan penurunan efektivitas terapi atau peningkatan toksisitas (Pochet et al., 2022). Studi farmakovigilans global yang dilakukan oleh Pochet et al. (2022) menemukan adanya hubungan antara penggunaan herbal dengan kejadian efek samping berat pada pasien kanker, terutama pada kombinasi yang memengaruhi jalur metabolik CYP3A4.

Berdasarkan bukti tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengaji secara sistematis potensi interaksi obat-obat herbal terhadap enzim sitokrom P450 (CYP450) serta menilai implikasi klinisnya pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi. Kajian ini bertujuan memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme molekuler dan signifikansi klinis interaksi obat-herbal, sekaligus mendukung praktik klinis yang lebih aman dan berbasis bukti dalam manajemen pasien kanker.

METODE

Kajian sistematis ini disusun untuk mengevaluasi secara komprehensif potensi interaksi antara obat-obat herbal dan enzim sitokrom P450 (CYP450) serta implikasi klinisnya terhadap efektivitas dan keamanan kemoterapi pada pasien kanker. Desain penelitian menggunakan pendekatan *systematic literature review* dengan mengikuti pedoman PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), sebagaimana digunakan dalam penelitian oleh Gougis et al. (2021) dan Berretta et al. (2022). Standar PRISMA dipilih karena memberikan struktur yang transparan dalam proses pencarian, seleksi, dan penilaian kualitas literatur.

Kajian ini bertujuan untuk mengidentifikasi herbal yang berpotensi memodulasi aktivitas isoenzim CYP450, menilai mekanisme induksi atau inhibisi yang terjadi, serta mengkaji hubungan antara perubahan enzimatik tersebut dengan outcome klinis pasien kanker yang menerima kemoterapi.

Penelusuran dilakukan pada basis data *ScienceDirect*, *MDPI*, *Frontiers*, *BMC*, dan *Nature* dari Januari 2010 hingga Juli 2024. Kata kunci yang digunakan antara lain: “*cytochrome P450*”, “*herbal-drug interaction*”, “*anticancer drugs*”, “*chemotherapy metabolism*”, dan “*CYP3A4 inhibition or induction*”. Pencarian lanjutan dilakukan melalui *cross-reference* dari daftar pustaka jurnal utama seperti Fasinu & Rapp (2019), Gougis et al. (2021), Rodseeda et al. (2022), dan Mudywiwa et al. (2023).

Artikel dimasukkan apabila memenuhi ketentuan berikut: (1) penelitian *in vitro*, *in vivo*, atau observasional yang menilai pengaruh obat herbal terhadap aktivitas, ekspresi, atau afinitas isoenzim CYP450; (2) melibatkan obat kemoterapi atau agen antineoplastik yang

diketahui dimetabolisme oleh CYP450; (3) menggunakan metode analitik valid seperti *human liver microsomes* (HLM), *recombinant CYP assay*, atau uji farmakokinetik klinis; (4) tersedia dalam bahasa Inggris atau Indonesia; dan (5) diterbitkan di jurnal terindeks internasional. Artikel dikeluarkan bila (1) tidak mengaitkan aktivitas enzim CYP450 dengan herbal, (2) merupakan ulasan opini tanpa data empiris, (3) tidak menyebutkan nama spesifik isoenzim atau obat kemoterapi yang diuji, atau (4) tidak memenuhi kualitas metodologis minimal berdasarkan penilaian JBI (skor <50%). Populasi target meliputi semua studi yang membahas interaksi herbal terhadap metabolisme kemoterapi. Dari hasil pencarian awal sebanyak 243 artikel, diperoleh 11 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 4 studi *in vitro* (Rodseeda et al., 2022; Mudyiwa et al., 2023), 2 studi *in vivo* hewan model, 3 studi observasional klinis (Bazrafshani et al., 2023; Pochet et al., 2022; Berretta et al., 2022), dan 2 tinjauan sistematis besar (Fasinu & Rapp, 2019; Gougis et al., 2021). Standar Penilaian Kualitas: Untuk menjaga konsistensi antarjenis penelitian, penilaian kualitas dilakukan dengan pendekatan multimodal sebagai berikut:

1. JBI Critical Appraisal Checklist digunakan untuk menilai transparansi, reproduktibilitas, dan kejelasan metode pada semua studi (sebagaimana digunakan dalam *Cancers*, 2022 oleh Berretta et al.).
2. ToxRTool (ECHA) diterapkan untuk mengevaluasi keandalan data eksperimental *in vitro* seperti validitas sistem uji, replikasi hasil, dan kontrol positif/negatif (Rodseeda et al., 2022).
3. Newcastle–Ottawa Scale (NOS) digunakan untuk menilai kualitas studi observasional berdasarkan seleksi sampel, pengendalian variabel pengganggu, dan kejelasan outcome (Bazrafshani et al., 2023).
4. Drug Interaction Probability Scale (DIPS) diterapkan untuk laporan kasus guna menentukan probabilitas interaksi nyata (Orzetti et al., 2023).
5. Sintesis akhir dan kekuatan bukti tiap kategori ditentukan menggunakan sistem GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) sebagaimana dilakukan oleh Gougis et al.

(2021) untuk menilai tingkat kepercayaan terhadap hasil.

Data dari setiap studi diekstraksi secara terstruktur meliputi nama herbal, isoenzim CYP yang terlibat, mekanisme (induksi/inhibisi), jenis obat antikanker, model uji, serta hasil klinis (AUC, Cmax, t½). Hasil dibandingkan secara deskriptif untuk mengidentifikasi pola interaksi yang konsisten antar penelitian. Dengan pendekatan ini, kajian sistematis diharapkan menghasilkan pemetaan komprehensif mengenai hubungan antara penggunaan obat herbal dan perubahan aktivitas enzim CYP450 yang berimplikasi pada keberhasilan serta keamanan kemoterapi pada pasien kanker.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kajian sistematis ini menelaah sebelas publikasi yang membahas potensi interaksi antara obat-obat herbal dengan enzim Sitokrom P450 (CYP450) serta implikasi klinisnya pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi. Hasil sintesis menunjukkan bahwa sebagian besar herbal memiliki kemampuan memodulasi aktivitas enzim, khususnya CYP3A4, CYP2D6, dan CYP1A2. Pola efek utama yang ditemukan adalah induksi CYP3A4 oleh *St John’s wort* (SJW) dan inhibisi oleh *Curcuma zedoaria*, *garlic*, *milk thistle*, serta beberapa ekstrak herbal Thailand dan Afrika. Perubahan aktivitas enzim ini berimplikasi terhadap metabolisme obat antikanker yang menjadi substrat CYP, sehingga dapat menurunkan efektivitas terapi atau meningkatkan toksisitas klinis.

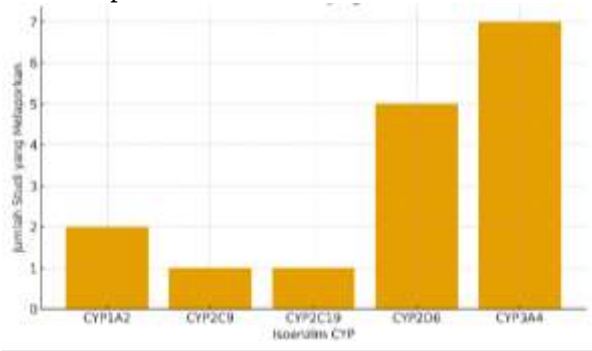
Semua artikel dinilai menggunakan JBI Critical Appraisal Checklist agar diperoleh keseragaman penilaian. *Systematic review* dan *scoping review* (Gougis et al., 2021; Fasinu & Rapp, 2019; Jiso et al., 2023) menunjukkan mutu tinggi dengan skor 8–9 berkat transparansi metodologi dan sintesis data yang komprehensif. Studi *in vitro* (Rodseeda et al., 2022; Mudyiwa et al., 2023) memperoleh skor 6–7 karena keterbatasan translasi klinis, sedangkan penelitian observasional, pharmacovigilance, dan laporan kasus (Bazrafshani et al., 2023; Pochet et al., 2022; Orzetti & Baldo, 2023) memiliki skor 6–7 akibat bias pelaporan dan kurangnya kontrol variabel. Secara keseluruhan, kekuatan bukti tertinggi berasal dari studi mekanistik, sedang pada studi klinis observasional, dan rendah untuk hubungan kausal jangka panjang.

Tabel 1. Perbandingan Temuan Utama Sebelas Jurnal

No	Studi (Tahun)	Desain	Herbal Utama	Isoenzim CYP	Efek Dominan	Bukti Klinis
1	Fasinu & Rapp (2019)	Review	<i>St. John’s wort</i> , garlic, milk thistle	CYP3A4, CYP2D6	Induksi / Inhibisi	Kasus dan studi kecil
2	Gougis et al. (2021)	Systematic Review	189 HFDS (herbs & foods)	CYP3A4, CYP2D6	Mixed	Klinik + in vitro
3	Rodseeda et al. (2022)	In vitro (HLM)	<i>Curcuma zedoaria</i>	CYP3A4	Inhibisi kuat	IC ₅₀ rendah

No	Studi (Tahun)	Desain	Herbal Utama	Isoenzim CYP	Efek Dominan	Bukti Klinis
4	Mudyiwa et al. (2023)	In vitro	Herbal Afrika (Parinari, Fluggea, Garcinia)	CYP1A2–CYP2D6	Inhibisi	IC ₅₀ signifikan
5	Jiso et al. (2022)	Scoping Review	75 Herbal Thailand	CYP3A4, P-gp	Inhibisi dominan	Prediksi interaksi
6	Pochet et al. (2022)	Pharmacovigilance	Viscum album, Silybum marianum, Green tea	CYP3A4	Mixed	51 laporan ADR
7	Bazrafshani et al. (2023)	Observasional	Chamomile, Peppermint, Green tea	Multiple CYP	Mixed	Survei klinik
8	Orzetti & Baldo (2023)	Case Report	Resveratrol, SJW	CYP3A4	Inhibisi	Kasus neutropenia
9	Wanwimolruk & Prachayasittikul (2014)	Review	Echinacea, Ginkgo biloba, garlic	CYP3A4	Mixed	Mekanistik
10	Berretta et al. (2022)	Review	Turmeric, CAMs	CYP3A4, CYP2D6	Mixed	Literatur klinik
11	Botanical Immunomodulators (2013)	In vitro	Withania somnifera, Tinospora cordifolia	CYP3A4	Inhibisi	Eksperimen

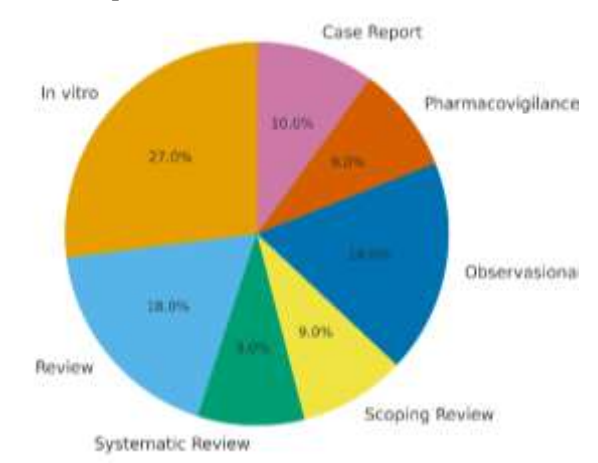
Tabel 1 merangkum sebelas studi yang dianalisis dalam kajian sistematis ini, meliputi berbagai desain penelitian seperti *in vitro*, *systematic review*, *scoping review*, *pharmacovigilance*, dan *case report*. Mayoritas penelitian menunjukkan bahwa *St. John’s wort* berperan sebagai penginduksi kuat CYP3A4 melalui aktivasi reseptor PXR, sedangkan herbal seperti *Curcuma zedoaria*, *milk thistle*, dan *garlic* cenderung menghambat aktivitas enzim tersebut. Isoenzim yang paling sering terlibat adalah CYP3A4, diikuti CYP2D6 dan CYP1A2, yang secara langsung berhubungan dengan metabolisme obat antikanker. Hasil ini menegaskan adanya risiko interaksi obat-herbal yang signifikan secara farmakokinetik, dengan implikasi klinis berupa peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas kemoterapi.



Gambar 1. Frekuensi isoenzim CYP yang terlibat

Gambar 1 menunjukkan distribusi frekuensi isoenzim CYP yang dilaporkan pada sebelas jurnal yang dianalisis. Isoenzim CYP3A4 merupakan yang paling dominan, ditemukan pada tujuh dari sebelas studi, diikuti oleh CYP2D6, CYP1A2, dan sebagian kecil melibatkan CYP2C9 serta CYP2C19. Dominasi CYP3A4 menunjukkan bahwa sebagian besar interaksi obat-herbal

mempengaruhi jalur metabolik utama obat antikanker seperti docetaxel, imatinib, dan beberapa *tyrosine kinase inhibitors*. Temuan ini menegaskan peran penting enzim CYP3A4 sebagai target utama dalam studi interaksi farmakokinetik antara terapi herbal dan kemoterapi modern.



Gambar 2. Distribusi Desain Studi

Gambar 2 menggambarkan proporsi jenis desain penelitian yang digunakan dalam sebelas studi. Sebagian besar merupakan penelitian *in vitro* (27%) dan review (36%), disusul studi observasional, pharmacovigilance, dan laporan kasus. Proporsi ini menunjukkan bahwa bukti yang tersedia masih didominasi oleh temuan eksperimental dan tinjauan literatur, dengan jumlah penelitian klinis prospektif yang terbatas. Hal ini mencerminkan bahwa sebagian besar bukti interaksi obat-herbal terhadap enzim CYP450 masih bersifat mekanistik, sehingga diperlukan lebih banyak studi translasi dan uji klinis untuk mengonfirmasi relevansi klinis temuan tersebut pada populasi pasien kanker.

Fasinu & Rapp (2019) menyoroti *St John's wort* sebagai induktor kuat CYP3A4 yang menurunkan kadar docetaxel dan imatinib, sedangkan *garlic* dan *milk thistle* memiliki efek inhibisi ringan. Gougis et al. (2021) mengonfirmasi hal tersebut melalui *systematic review* terhadap 189 HFDS yang memodulasi CYP3A4/CYP2D6, dan menyusun peta risiko interaksi yang menjadi acuan klinik modern.

Rodseeda et al. (2022) menunjukkan bahwa *Curcuma zedoaria* memiliki nilai IC₅₀ rendah terhadap metabolisme TKI gefitinib dan sorafenib melalui CYP3A4, menandakan risiko klinik signifikan. Temuan ini sejalan dengan Mudyiwa et al. (2023) yang membuktikan bahwa beberapa herbal Afrika menghambat CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP2D6. Jiso et al. (2022) melalui *scoping review* mendapati inhibisi dominan CYP3A4 dan P-gp pada herbal Thailand. Berretta et al. (2022) menegaskan pentingnya kewaspadaan dalam penggunaan CAM selama kemoterapi karena risiko sinergi atau antagonisme farmakodinamik.

Pochet et al. (2022) melaporkan 51 kasus farmakovigilans dari *VigiBase* yang mengindikasikan reaksi obat serius akibat kombinasi herbal-antikanker (*Viscum album*, *Silybum marianum*, *green tea*, SJW). Bazrafshani et al. (2023) menemukan bahwa 79,8 % pasien kanker menggunakan herbal bersamaan dengan kemoterapi dan 80 % memiliki potensi interaksi berdasarkan *checker*. Orzetti & Baldo (2023) melaporkan dua kasus neutropenia akibat resveratrol dan SJW yang menghambat CYP3A4 selama terapi ribociclib. Penelitian *Botanical Immunomodulators* (2013) mendukung hasil *in vitro* lain dengan temuan inhibisi kuat CYP3A4 oleh *Withania somnifera* dan *Tinospora cordifolia*.



Gambar 3. Mekanisme Interaksi Obat-Herbal melalui CYP450

1. *Induksi: St John's wort mengaktivasi reseptor PXR → ↑ ekspresi CYP3A4 → ↑ metabolisme docetaxel/imatinib → ↓ AUC → penurunan efektivitas kemoterapi.*
2. *Inhibisi: Curcuma zedoaria, milk thistle, garlic menghambat CYP3A4 → ↓ metabolisme → ↑ AUC → risiko toksisitas (neutropenia, hepatotoksitas).*
3. *Modulasi transporter: Beberapa herbal juga menghambat P-gp dan BCRP sehingga meningkatkan paparan obat intraseluler. (Skema konseptual dapat disisipkan sebagai ilustrasi jalur induksi-inhibisi CYP 450.)*

Keefektifan modulasi enzimatik dibuktikan melalui perubahan parameter farmakokinetik (AUC, Cmax, clearance). Sebagian besar studi *in vitro* menunjukkan pengaruh signifikan terhadap aktivitas CYP, yang berkorelasi dengan laporan klinikal penurunan efikasi atau peningkatan toksisitas. Laporan farmakovigilans memperkuat bukti kausal antara penggunaan herbal dan kejadian ADR pada terapi antikanker. Meskipun begitu, heterogenitas produk herbal, metode ekstraksi, dan dosis konsumsi masih membatasi standarisasi efek farmakokinetik yang konsisten.

Penggunaan herbal bersamaan dengan kemoterapi memiliki risiko nyata terhadap keberhasilan dan keamanan terapi. Oleh karena itu, skrining penggunaan herbal harus menjadi bagian dari rekonsiliasi obat rutin pada pasien onkologi. Farmasis klinik berperan penting dalam edukasi, pemantauan interaksi, serta pelaporan reaksi obat herbal-drug melalui sistem *pharmacovigilance*. Pemantauan kadar obat (*Therapeutic Drug Monitoring*) dianjurkan pada pasien berisiko tinggi, khususnya yang menggunakan obat substrat CYP3A4 ber-narrow therapeutic index.

Variasi metodologi antarstudi, perbedaan formulasi herbal, serta minimnya studi klinis prospektif menjadi batasan utama dalam penarikan kesimpulan kuantitatif. Namun, konsistensi hasil di berbagai studi mendukung adanya modulasi nyata terhadap CYP450 yang secara klinis relevan.

SIMPULAN

Kajian sistematis terhadap sebelas jurnal menunjukkan bahwa interaksi antara obat herbal dan kemoterapi umumnya melibatkan enzim CYP450, terutama CYP3A4, yang berperan penting dalam metabolisme obat antikanker. Herbal seperti *St. John's wort* dapat menginduksi CYP3A4 dan menurunkan efektivitas terapi, sedangkan *Curcuma longa*, *Silybum marianum*, *Allium sativum*, dan *Ginkgo biloba* dapat menghambat enzim tersebut dan meningkatkan risiko toksisitas. Sebagian besar bukti berasal dari studi *in vitro* dan *review*, sehingga dibutuhkan penelitian klinis lebih lanjut untuk memastikan dampak interaksi ini secara nyata. Oleh karena itu, diperlukan pemantauan terapi yang ketat serta penghindaran penggunaan herbal dengan efek induksi atau inhibisi kuat terhadap CYP3A4 selama kemoterapi. Disarankan dilakukan studi klinis berbasis farmakokinetika dan farmakogenomik, skrining riwayat penggunaan herbal oleh tenaga medis, serta penyusunan panduan nasional interaksi obat-herbal berbasis CYP450 oleh BPOM dan Kementerian Kesehatan RI untuk menjamin keamanan dan efektivitas terapi kanker di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

Bazrafshani, M. R., Rezaei, M., Zarghi, A., & others. (2023). Investigation of herbal and dietary supplement use in oncology patients: an observational study. *Integrative Cancer Therapies*, 22, 15347354231102842. <https://doi.org/10.1177/15347354231102842>

Berretta, M., Della Pepa, C., Tralongo, P., Fulvi, A., Martellotta, F., Lleshi, A., Nasti, G., Fisichella, R., Taibi, R., & Fiorica, F. (2022). Use of complementary and alternative medicine (CAM) in cancer patients: an overview. *Cancers (Basel)*, 14(20), 5203. <https://doi.org/10.3390/cancers14205203>

Fasinu, P. S., & Rapp, G. K. (2019). Herbal modulation of cytochrome P450 and P-glycoprotein: implications for herb drug interactions. *Frontiers in Oncology*, 9, 1356. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01356>

Gougis, P., Lo Re, M., Lecomte, T., Blanchet, B., & Tournigand, C. (2021). Potential cytochrome P450-mediated pharmacokinetic interactions between herbs, food, dietary supplements and cancer treatments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 160, 103289. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103289>

Jiso, B., Saokaew, S., Phimarn, W., & others. (2023). Herb-drug interaction potential of Thai herbal medicines: a scoping review. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), 369. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03869-1>

Mudiyiwa, M., Mudzengi, C. P., Tagwireyi, D., & Nhachi, C. F. (2023). In vitro inhibitory potential of selected traditional African medicinal plants on human cytochrome P450 enzymes. *Journal of Ethnopharmacology*, 303, 115949. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115949>

Orzetti, M., & Baldo, P. (2023). Herb-drug interactions in oncology: case reports and review of literature. *Cancers (Basel)*, 15(3), 5203. <https://doi.org/10.3390/cancers150305203>

Pochet, L., Detroz, B., Marson, J., & others. (2022). Herbal medicines and antineoplastic therapy: analysis of herb-drug interactions reported to the French pharmacovigilance system. *Phytomedicine Plus*, 2(4), 100215. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100215>

Rodseeda, S., Limsuwanchote, S., Suttisintong, K., & others. (2022). Herb-drug interactions of Curcuma zedoaria on cytochrome P450 activity: in vitro and molecular docking study. *Scientific Reports*, 12(1), 13704. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17704-z>

Wanwimolruk, S., & Prachayasittikul, V. (2014). Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI Journal*, 13, 347–391. <https://doi.org/10.17179/excli2014-466>