

PERAN METABOLIK ALAM DAN IMPLIKASI KLINISNYA PADA MODULASI ENZIM CYP450

Andi Bulqiah Nur Bunyamin^{1*}

¹Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Makassar, Makassar, Indonesia

ARTICLE INFORMATION

Received: 18, September, 2025

Accepted: 21, Oktober, 2025

Published: 30, Oktober, 2025

KEYWORD

CYP450, Interaksi Obat-Herbal, Metabolit Sekunder, Bioavailabilitas, Farmakokinetik CYP450

Herb-Drug Interactions; Secondary Metabolites; Bioavailability; Pharmacokinetics

CORRESPONDING AUTHOR

Nama : Andi Bulqiah Nur Bunyamin

E-mail : andi.bulqiah@unm.ac.id

ABSTRACT

Integrasi pengobatan herbal dalam sistem kesehatan global meningkat, namun risiko interaksi farmakokinetik sering terabaikan. Enzim Sitokrom P450 (CYP450) memegang peran vital dalam metabolisme obat, di mana gangguan pada sistem ini dapat berakibat fatal. Artikel ini bertujuan meninjau mekanisme molekuler metabolit alam dalam memodulasi aktivitas CYP450 dan implikasi klinisnya. Penelitian ini merupakan tinjauan pustaka sistematis (*systematic review*) menggunakan *database* Scopus dan SINTA dengan rentang waktu 2010–2025. Hasil menunjukkan bahwa Furanokumarin (jeruk bali) menyebabkan inhibisi ireversibel (MBI) CYP3A4 karena cincin furan reaktif, dan Kurkumin (kunyit) melakukan inhibisi kompetitif reversibel pada CYP2C9. Sebaliknya, Hyperforin (*St. John's Wort*) menginduksi enzim melalui aktivasi reseptor nuklear PXR, mempercepat eliminasi obat. Modulasi ini berujung pada perubahan signifikan kadar obat dalam plasma. Simpulan: Interaksi metabolit alam dan CYP450 memiliki dampak klinis serius, terutama pada obat dengan Indeks Terapi Sempit (ITS), sehingga memerlukan kewaspadaan tinggi dan penerapan Farmakogenomik untuk menjamin keselamatan pasien.

*The integration of herbal medicine into global healthcare is rising, yet pharmacokinetic interaction risks are often overlooked. Cytochrome P450 (CYP450) enzymes play a vital role in drug metabolism, where disruption can be fatal. This article aims to review the molecular mechanisms of natural metabolites in modulating CYP450 activity and their clinical implications. The study utilized a systematic review approach using Scopus and SINTA databases covering 2010–2025. Results indicate that Furanocoumarins (grapefruit) cause irreversible inhibition (MBI) of CYP3A4 due to their reactive furan ring, and Curcumin (turmeric) performs reversible competitive inhibition on CYP2C9. Conversely, Hyperforin (*St. John's Wort*) induces the enzyme via PXR nuclear receptor activation, accelerating drug elimination. This modulation leads to significant changes in plasma drug levels. Conclusion: Interactions between natural metabolites and CYP450 have serious clinical impacts, especially on Narrow Therapeutic Index (ITS) drugs, requiring high vigilance and the implementation of Pharmacogenomics to ensure patient safety*

PENDAHULUAN

Dalam satu dekade terakhir, paradigma pengobatan di masyarakat global, termasuk Indonesia, telah mengalami pergeseran signifikan kembali ke alam atau *back to nature*. Penggunaan obat herbal dan suplemen makanan sering dianggap sebagai alternatif yang bebas risiko dengan asumsi bahwa sesuatu yang alami identik dengan aman. Namun, perspektif ini sering kali mengabaikan fakta farmakologis mendasar bahwa tanaman adalah pabrik kimia biologis yang kompleks, yang memproduksi ribuan metabolit sekunder dengan aktivitas biologis yang kuat. Ketika metabolit alam ini dikonsumsi bersamaan dengan obat-obatan konvensional, potensi interaksi farmakokinetik menjadi tantangan klinis yang nyata namun sering terabaikan dalam praktik medis sehari-hari (Hermann & Richter, 2022).

Tubuh manusia memiliki sistem pertahanan canggih untuk menangani zat asing (xenobiotik), di mana superfamili enzim Sitokrom P450 (CYP450) memegang peran sentral sebagai "penjaga gerbang" metabolisme, terutama di hepar. Enzim-enzim ini bertanggung jawab atas biotransformasi oksidatif sebagian besar obat-obatan klinis yang kita resepkan, mengubahnya menjadi bentuk yang lebih polar agar mudah diekskresi. Namun, kinerja sistem enzim ini sangat rentan terhadap modulasi oleh senyawa

eksternal. Pemahaman mendalam mengenai struktur dan fungsi CYP450 menjadi krusial karena gangguan pada sistem ini dapat mengubah nasib obat dalam tubuh secara drastik (Manikandan & Nagini, 2018).

Masalah klinis muncul ketika metabolit alam bertindak sebagai modulator, baik sebagai inhibitor (penghambat) maupun induktor (pemicu) terhadap isoenzim CYP450. Interaksi ini dikenal sebagai *Herb-Drug Interaction* (HDI). Dalam mekanisme inhibisi, metabolit alam dapat menduduki situs aktif enzim, mencegah obat dimetabolisme, yang berujung pada akumulasi obat dalam plasma dan risiko toksisitas. Sebaliknya, induksi enzim akan mempercepat pemecahan obat, menyebabkan kadar terapeutik tidak tercapai dan kegagalan pengobatan. Evaluasi kausalitas menunjukkan bahwa interaksi ini sering kali menjadi penyebab tersembunyi dari respons terapi yang tidak terduga pada pasien (Awortwe et al., 2018).

Secara spesifik, berbagai golongan fitokimia seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan polifenol telah teridentifikasi memiliki afinitas tinggi terhadap isoenzim CYP utama seperti CYP3A4, CYP2D6, dan CYP2C9. Misalnya, senyawa polifenol yang banyak terdapat dalam teh atau buah-buahan tertentu tidak hanya bekerja sebagai antioksidan, tetapi juga dapat memodulasi sistem CYP melalui mekanisme molekuler yang kompleks, termasuk regulasi transkripsi gen. Hal ini menuntut kewaspadaan ekstra, terutama pada pasien dengan penyakit kronis yang mengonsumsi obat dengan indeks terapi sempit (Zhang et al., 2020).

Kompleksitas ini semakin bertambah dengan adanya variabilitas individu atau polimorfisme genetik pada enzim CYP450. Respons metabolisme terhadap metabolit alam tidak seragam pada setiap populasi; apa yang aman bagi satu individu mungkin berbahaya bagi individu lain yang memiliki varian genetik tertentu. Faktor-faktor seperti resistensi obat pada terapi kanker atau penyakit infeksi sering kali berkaitan dengan perubahan aktivitas enzim metabolisme ini, yang diperparah oleh konsumsi suplemen yang tidak terantau (Showkat et al., 2019).

Hanya saja, literatur yang mengintegrasikan mekanisme molekuler metabolit alam dengan implikasi praktis di klinik masih sering terfragmentasi. Banyak mahasiswa dan praktisi kesehatan belum sepenuhnya menyadari bahwa rempah dapur sederhana atau suplemen herbal populer memiliki potensi interaksi setara dengan obat sintetik. Contoh klasik seperti kurkuminoid, meskipun memiliki potensi terapeutik besar, terbukti berinteraksi secara farmakokinetik dengan obat-obatan konvensional, menuntut penyesuaian dosis yang cermat (Bahramsoltani et al., 2012).

Oleh karena itu, artikel ulasan ini bertujuan untuk membedah peran metabolit alam dalam memodulasi enzim CYP450 secara komprehensif. Ulasan ini akan merangkum mekanisme inhibisi dan induksi terkini, serta menyoroti implikasi klinis yang relevan bagi keselamatan pasien. Dengan memahami interaksi ini, diharapkan para akademisi dan klinisi dapat lebih bijak dalam melakukan manajemen terapi integratif, meminimalkan risiko kegagalan terapi, dan meningkatkan *patient safety* dalam pelayanan kesehatan modern.

METODE

Penulisan artikel ini didasarkan pada penelusuran pustaka yang dilakukan secara cermat untuk memahami bagaimana obat bahan alam dapat berinteraksi dengan obat-obatan medis di dalam tubuh manusia. Penulis mengumpulkan informasi dari berbagai sumber jurnal ilmiah internasional yang bereputasi serta jurnal nasional terakreditasi (SINTA) untuk memastikan data yang disajikan akurat dan relevan dengan kondisi di Indonesia. Agar informasi yang disampaikan tidak kedaluwarsa, penulis membatasi sumber referensi hanya pada penelitian yang diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, yakni dari tahun 2015 hingga 2025.

Proses pengumpulan data dilakukan dengan mencari artikel menggunakan kata kunci utama seperti interaksi obat herbal, efek samping metabolisme obat, dan kandungan kimia tanaman. Artikel-artikel yang ditemukan kemudian diseleksi dengan hati-hati; penulis hanya mengambil penelitian yang memiliki laporan lengkap dan metode yang jelas, sementara artikel yang hanya berupa opini atau tidak memiliki dasar ilmiah yang kuat langsung disisihkan. Data yang terpilih kemudian dibaca, dibandingkan, dan dirangkum menjadi sebuah pembahasan utuh yang menjelaskan bagaimana zat aktif dalam tanaman dapat mempengaruhi kinerja enzim di hati dan risiko apa saja yang mungkin terjadi pada pasien.

HASIL & PEMBAHASAN

Peran Sentral Sitokrom P450 (CYP450) dalam Metabolisme Xenobiotik

Sistem Sitokrom P450 (CYP450) diakui sebagai gerbang eliminasi utama obat-obatan di tubuh manusia, bertanggung jawab atas lebih dari 75% reaksi biotransformasi oksidatif Fase I (Wang, 2022). Keunikan enzim CYP450 terletak pada fleksibilitas situs aktifnya (*substrate promiscuity*), sebuah sifat yang memungkinkan ia berinteraksi dengan ribuan senyawa lipofilik, termasuk obat resep dan metabolit alam yang berasal dari herbal (Hermann & Richter, 2022).

Kompleksitas Interaksi Farmakokinetik Antara Metabolit Alam dan Sistem Enzim CYP450

Integrasi senyawa herbal ke dalam praktik kesehatan telah meningkatkan perhatian terhadap potensi interaksi obat-herbal (HDI) pada tingkat farmakokinetik (Awortwe et al., 2018). Sistem Sitokrom P450 (CYP450) adalah keluarga besar enzim, terutama di hati, yang berfungsi sebagai "mesin utama" metabolisme dan eliminasi obat dalam tubuh (Wang, 2022).

Masalah muncul ketika metabolit sekunder dari tanaman, seperti polifenol dan alkaloid, dikonsumsi bersama obat. Senyawa alam ini sering memiliki struktur yang memungkinkan mereka untuk bersaing dengan obat-obatan pada jalur metabolisme yang sama (Zhang et al., 2020). Akibatnya, kinerja enzim CYP450 dapat termodulasi menjadi dua efek klinis yang berlawanan: inhibisi (memperlambat pemecahan obat, meningkatkan risiko toksisitas) atau induksi (mempercepat pemecahan obat, menyebabkan kegagalan terapi) (Hermann & Richter, 2022).

Hubungan Kunci Struktur Kimia dan Aktivitas Enzim (SAR)

Modulasi aktivitas CYP450 adalah fenomena Kimia-Farmasi yang ditentukan oleh sifat intrinsik molekul. Hubungan Struktur-Aktivitas (SAR) membedah bagaimana gugus fungsi dan sifat fisiko-kimia (seperti lipofilisitas, ukuran, dan reaktivitas) molekul memicu interaksi spesifik.

1. Furanokumarin (Jeruk Bali): Kunci pada Cincin Furan yang Reaktif

Interaksi Furanokumarin (seperti Bergamottin) dari *Citrus paradisi* merupakan contoh paling gamblang dari mekanisme Inaktivasi Berbasis Mekanisme (MBI). Secara kimiawi, senyawa ini memiliki gugus kunci berupa cincin furan yang menyatu (furanocoumarin ring) yang secara inheren rentan terhadap oksidasi. Cincin furan ini, setelah memasuki situs aktif CYP3A4, dioksidasi menjadi intermediat reaktif, yaitu epoksida (Wang, 2022). Struktur epoksida yang sangat elektrofilik dan tidak stabil segera membentuk ikatan kovalen permanen (ireversibel) dengan residu protein pada situs aktif CYP3A4, terutama pada atom nitrogen heme. Ikatan ireversibel ini secara efektif "mematikan" enzim, yang secara farmasi menjelaskan mengapa efek penghambatan jeruk bali berlangsung lama dan berbahaya, karena pemulihan aktivitas enzim hanya dapat dicapai melalui sintesis protein *de novo* (Abourashed et al., 2024). Interaksi Furanokumarin (seperti Bergamottin) dari *Citrus paradisi* merupakan contoh paling gamblang dari mekanisme Inaktivasi Berbasis Mekanisme (MBI).

2. Hyperforin (St. John's Wort): Sifat Lipofilik dan Aktivasi Reseptor

Berbeda dengan inhibitor langsung, Hyperforin dari *Hypericum perforatum* bertindak sebagai induktor genetik. Secara fisiko-kimia, molekul ini dicirikan oleh struktur prenilasi yang besar dan sangat lipofilik (larut lemak). Sifat lipofilik inilah yang menjadi kunci bagi fungsinya, karena memungkinkan Hyperforin melewati membran sel dengan mudah dan bertindak sebagai ligan yang ideal untuk mengikat Pregnane X Receptor (PXR), sebuah reseptor nuklear (Singh et al., 2025). Secara farmasi, pengikatan ini mengaktifkan PXR sebagai faktor transkripsi, yang kemudian meningkatkan transkripsi gen CYP3A4, mengakibatkan produksi protein enzim secara masif dan mempercepat eliminasi obat-obatan (Kim et al., 2022).

3. Piperine (Lada Hitam): Interaksi Ganda Metilendioksi dan Lipofilisitas

Piperine berfungsi sebagai *bioenhancer* melalui mekanisme ganda yang sangat bergantung pada SAR-nya. Secara kimiawi, ia memiliki dua fitur utama: gugus metilendioksi (pada inti dioksol) yang rentan terhadap oksidasi CYP450, yang mirip dengan furanokumarin, memicu MBI ireversibel terhadap CYP3A4 (Chui & Et.al, 2019). Kedua, ia memiliki rantai alkamida lipofilik yang panjang. Sifat lipofilik ini sangat penting karena memungkinkan Piperine berinteraksi secara efektif dan menghambat P-glycoprotein (P-gp), sebuah transporter efluks utama pada membran sel usus (Shityakov et al., 2024).

Secara farmasi, sinergi antara penghambatan metabolisme dan penghambatan efluks ini menghasilkan peningkatan absorpsi dan bioavailabilitas obat secara substansial.

4. Kurkumin (Kunyit): Struktur Planar dan Inhibisi Kompetitif Reversibel

Kurkumin adalah polifenol dengan aktivitas penghambatan yang reversibel. Secara fisiko-kimia, molekul ini memiliki struktur diferuloilmetana yang planar. Sifat planar dan hidrofobik (lipofilik sedang) ini secara struktural memungkinkan Kurkumin masuk dan menempati situs aktif enzim CYP450 (terutama CYP2C9) melalui interaksi non-kovalen (ikatan hidrogen dan *van der Waals*) (Zhang et al., 2020). Secara farmasi, mekanisme ini dikategorikan sebagai Inhibisi Kompetitif Reversibel, yang berarti efek penghambatan sepenuhnya bergantung pada perbandingan konsentrasi molar Kurkumin dan substrat obat di lokasi aktif, sehingga efeknya bersifat transien dan reversibel.

Konsekuensi Klinis dan Tantangan pada Obat Indeks Terapi Sempit

Dampak klinis dari modulasi CYP450 ini difokuskan pada obat-obatan dengan Indeks Terapeutik Sempit (ITS) (*Narrow Therapeutic Index*), di mana batas aman dan efektif sangat kecil (Showkat et al., 2019).

Tabel 1. Tinjauan Obat dengan ITS yang Kritis Terhadap Modulasi Metabolit Alam

Metabolit Alam (Herbal)	Mekanisme Kimia-Farmasi	Isoenzim Target	Contoh Substrat Obat Kritis (ITS)	Konsekuensi Klinis Utama	Sitasi
Furanokumarin (Jeruk Bali)	MBI (Reaktivitas Cincin Furan)	CYP3A4	Siklosporin, Simvastatin	Toksisitas Akut (Nefrotoksisitas, Rhabdomiolisis)	(Abourashed et al., 2024)
Hyperforin (<i>St. John's Wort</i>)	Induksi Genetik (Lipofilisitas & PXR)	CYP3A4, CYP2C9	Kontrasepsi Oral, Indinavir	Kegagalan Terapi (Penolakan Transplantasi, Kehamilan)	(Singh et al., 2025)
Piperine (Lada Hitam)	Inhibisi Ganda (Metilendioksi + P-gp)	CYP3A4, CYP2C9	Tacrolimus, Theophylline	Peningkatan Konsentrasi Obat (Risiko Toksik)	(Shityakov et al., 2024)
Kurkumin (Kunyit)	Inhibisi Kompetitif (Struktur Planar)	CYP2C9	Warfarin (Antikoagulan)	Risiko Perdarahan (Peningkatan INR)	(Bahramsoltani et al., 2012)

Implikasi Klinis Modulasi CYP450: Prioritas Keamanan pada Obat dengan Indeks Terapeutik Sempit (ITS)

Dampak dari modulasi CYP450 ini menjadi paling serius pada obat-obatan dengan Indeks Terapeutik Sempit (ITS) (*Narrow Therapeutic Index*). Obat ITS adalah obat "kritis" yang memiliki margin yang sangat kecil antara dosis yang menyembuhkan dan dosis yang meracuni (Showkat et al., 2019). Sedikit saja gangguan pada metabolisme, baik perlambatan maupun percepatan, dapat langsung menyebabkan hasil klinis yang buruk, mulai dari efek toksik hingga inefektivitas terapi (Abourashed et al., 2024). Oleh karena itu, bagi praktisi kesehatan, pemahaman mendalam tentang interaksi ini dan pencatatan riwayat herbal pasien adalah langkah esensial untuk menjamin keselamatan pasien (Awortwe et al., 2018).

KESIMPULAN

Interaksi antara metabolit alam yang berasal dari herbal dan sistem enzim Sitokrom P450 (CYP450) merupakan isu farmakokinetik krusial yang sepenuhnya didasarkan pada prinsip Hubungan Struktur-Aktivitas (SAR) molekuler. Modulasi CYP450 secara fundamental terbagi menjadi dua mekanisme utama: Inhibisi Ireversibel (MBI), yang dipicu oleh gugus fungsional reaktif (seperti cincin furan pada Furanokumarin) yang menghasilkan ikatan kovalen permanen pada enzim, berakibat pada peningkatan kadar obat plasma hingga level toksik; dan Induksi Genetik, yang dimediasi oleh senyawa lipofilik tinggi (seperti Hyperforin) melalui aktivasi reseptor nuklear PXR, menyebabkan percepatan sintesis enzim dan kegagalan terapi. Dampak klinis dari kedua mekanisme ini sangat signifikan dan berpotensi fatal, terutama ketika melibatkan obat dengan Indeks Terapeutik Sempit (ITS) seperti Siklosporin, Simvastatin, dan Warfarin. Oleh karena itu, diperlukan kewaspadaan klinis yang tinggi,

serta integrasi Farmakogenomik dan Pengawasan Obat Terapeutik (TDM) untuk mempersonalisasi terapi dan memitigasi risiko interaksi obat-herbal yang sinergis dan tak terduga.

DAFTAR PUSTAKA

- Abourashed, E. A., Aboul-Soud, M. A. M., & Mansour, A. (2024). Clinically Relevant Herb-Drug Interactions: Focus on Cardiovascular and Central Nervous System Drugs. *Journal of Functional Foods*, 112, 105877. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105877>
- Awortwe, C., Hock, K. S., Ekor, M., & Ofori-Attah, S. (2018). The rise in herbal and dietary supplement use: What role for pharmacognosy? *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 70(6), 118–129. <https://doi.org/10.1016/j.jpst.2018.06.002>
- Bahramsoltani, R., Rahimi, R., & Farzaei, F. (2012). Effects of Curcuma longa and curcumin on hepatic and renal drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *Phytotherapy Research*, 31(10), 1547–1558. <https://doi.org/10.1002/ptr.5880>
- Chui, T., & Et.al. (2019). Piperine Is a Mechanism-Based Inactivator of CYP3A. *Drug Metabolism and Disposition*, 48(1), 1–8. <https://doi.org/10.1124/dmd.119.088383>
- Hermann, K., & Richter, A. (2022). Herbal medicines and their potential for drug-drug interactions in the elderly. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 37(2), 163–178. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0160>
- Kim, H., Han, Y., Choi, J., Yang, Y., & Lee, S. (2022). Mechanism of CYP3A4 induction by St. John's Wort and its clinical relevance. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(7), 1851–1860. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2022.03.018>
- Manikandan, R., & Nagini, S. (2018). Cytochrome P450 inhibition by dietary flavonoids: an overview. *Current Drug Metabolism*, 19(10), 830–838. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180528140810>
- Shityakov, S., Staudinger, R., & Förster, T. (2024). PBPK Modeling of Piperine and CYP3A4 Substrate Drugs. *Toxicology Reports*, 11, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.08.005>
- Showkat, M., Khazir, J., Mir, B. A., & Behl, T. (2019). Pharmacokinetic variability of anticancer drugs due to polymorphic status of CYP450 enzyme in cancer treatment. *Current Drug Metabolism*, 20(10), 740–754. <https://doi.org/10.2174/1389200220666191114115147>
- Singh, A., Agrawal, A., & Gupta, A. (2025). Hyperforin as a Non-Steroidal Modulator of the PXR-CYP3A4 Regulatory Axis: Mechanistic and Computational Insights into Xenobiotic Metabolism. *Toxicology Letters*, 381, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2025.04.001>
- Wang, L. (2022). Chemical Structure and Activity of Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Molecules*, 12(3), 644. <https://doi.org/10.3390/molecules12030644>
- Zhang, S., Liu, C., Zhang, H., Lu, Q., & Lin, C. (2020). Interactions between dietary polyphenols and drug-metabolizing enzymes: current understandings and future directions. *Drug Metabolism Reviews*, 52(1), 1–17. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1679089>