

INTERAKSI OBAT,

OBAT – HERBAL, FARMAKOGENETIK
DAN APLIKASI KLINISNYA



Editor:

Sampul Dalam

Disclaimer:

Buku ini bukan panduan utama tentang interaksi obat. Buku ini hanya memberikan gambaran tentang apa dan bagaimana yang proses interaksi obat, obat – herbal, farmakogenetik dan aplikasi klinisnya.

Buku ini telah disusun dengan ketelitian, namun bila terjadi kesalahan, itu bukan merupakan unsur kesengajaan dan nantinya akan dilakukan perbaikan.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Dr. Oeke Yunita, M.Si., Apt., dr. Risma Ikawaty, PhD, dr. Jefman Efendi Marzuki H.Y., dr. Heru Wijono, Sp.PD, FINASIM yang berkenan bekerja sama dan berkontribusi dalam menyusun buku ini.

Kata Pengantar

Puji syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah Ta'ala atas terselesaikannya buku dari hasil *Problem Based Webinar Inter Professional Collaboration* tentang apa dan bagaimana interaksi obat, obat – herbal, farmakogenetik, dan aplikasi klinisnya.

Buku ini dapat digunakan untuk pegangan oleh mahasiswa dan praktisi medis untuk mempelajari interaksi obat, interaksi obat dengan herbal, serta faktor genetik yang mendasari terjadinya interaksi tersebut. Interaksi ini bila diabaikan dapat menurunkan efektifitas kerja dari salah satu obat yang diminum. Sehingga tujuan terapi tidak tercapai. Untuk menghindari kerugian berupa tidak tercapainya tujuan terapi, maka kita harus perhatikan aspek ini, dan bagaimana memberikan saran cara meminum obatnya agar efek negatif dari interaksi itu tidak terjadi.

Tulisan ini masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran kami harapkan untuk perbaikan lebih lanjut dari buku ini.

Surabaya, 10 Agustus 2020

Editor,

Daftar Isi

Ucapan Terima Kasih	2
Kata Pengantar	3
Daftar Isi	4
Metabolisme Xenobiotik: Dasar Pemahaman Interaksi Obat	5
Interaksi Obat	28
Farmakogenetika dan Metabolisme Obat	35
Biokimia Herbal dan Teknologinya	42
Interaksi Obat – Herbal	55
Interaksi Obat dalam Praktek Klinik Sehari-hari	73
Farmakokinetik Obat dan Herbal dalam Kehamilan	82
Perubahan Farmakokinetik pada Pasien Kritis	96
Problematika Seputar Herbal	101

METABOLISME XENOBIOTIK

Dasar Pemahaman Interaksi Obat

dr. Rachmad Poedyo Armanto, SpOG
Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya

Kata xenobiotik berasal dari kata xeno yang dalam Bahasa Yunani berarti asing, secara natural berasal dari senyawa yang tidak memiliki nilai nutrisi dan berpotensi toksik yang ada dalam bahan makanan dari tanaman, dan senyawa sintetik dalam obat, zat aditif makanan, dan polutan lingkungan.^{1,2} Banyak xenobiotik dalam makanan dari bahan nabati memiliki potensi menguntungkan (misal berperan sebagai antioksidan).¹

Pengetahuan tentang metabolisme xenobiotik penting untuk memahami farmakologi, terapeutik, dan toksikologi. Dan akan sangat berguna untuk bisa memahami dan mencegah dampak yang tidak menguntungkan dari interaksi obat, interaksi obat dengan herbal, bahkan interaksi antara obat dengan makanan yang kita konsumsi sehari-hari.

1. Metabolisme Xenobiotik

Xenobiotik utama yang berkaitan dengan medis adalah obat, karsinogen kimia, bahan alami dalam bahan makanan nabati, dan banyak variasi senyawa yang kita temui di lingkungan seperti insektisida dan pestisida. Hampir semua senyawa tersebut dimetabolisir utamanya di liver. Proses metabolisme ini dapat merupakan proses menonaktifkan senyawa yang sebelumnya aktif, atau mengaktifkan senyawa yang sebelumnya inert atau pro drug. Bisa

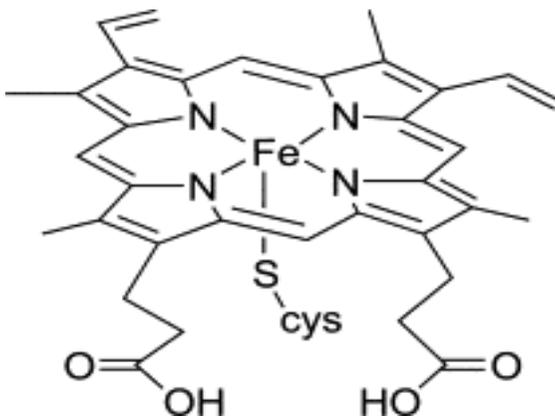
juga membentuk karsinogen atau mutagen dari prekursor yang inert.¹

Gambar 1. Mikroanatomi Liver

<https://i.pining.com/originals/5c/89/01/5c8901c038feaa6753de6dc9d69d50a7.jpg>

1.1. Isoform Sitokrom P450 dalam Metabolisme Fase 1

Reaksi utama yang terlibat dalam metabolisme fase 1 adalah hidrosilasi, dikatalisa oleh keluarga enzim monooksigenase atau sitokrom P450. Enzim heme ini diatur oleh minimal 57 gen fungsional dan lebih dari 59 pseudogen dalam genom manusia. Dinamakan demikian karena saat awal ditemukan oleh Omura dan Sato tahun 1962, yaitu ketika melakukan preparasi mikrosom (fragmen dari retikulo endoplasma) dari liver kelinci, mendapati pigmen dengan spektrum yang unik, yang setelah direduksi secara kimiawi lalu diberi paparan CO, senyawa ini memiliki puncak absorban maksimum pada panjang gelombang 450 nm.^{1,2,3}



Gambar 2. Rumus sitokrom P450

<https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fars.els-cdn.com%2Fcontent%2Fimage%2F3-s2.0-B0080437486081457-gr1.gif&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Ftopics%2Fchemistry%2Fcytochrome-p450&tbid=vvskc2WI170pvM&vet=12ahUKEwiGg5a8u9LsAhXNIrcAHcBYBcoQMygLegUIARCnAQ..i&docid=iAPmqFMpggG-gM&w=208&h=172&q=cytochrome%20p450%20active%20site&safe=strict&client=safari&ved=2ahUKEwiGg5a8u9LsAhXNIrcAHcBYBcoQMygLegUIARCnAQ>

Enzim ini aktivitasnya monooksigenase karena yang hanya satu dari dua atom oksigennya yang diikatkan dengan produk organik, sedangkan yang lainnya direduksi menjadi H₂O; contoh lain enzim sejenis adalah monooksigenase skualen. Monooksigenase memerlukan dua substrat untuk berperan sebagai reduktan dari dua atom oksigennya. Substrat utamanya menerima satu atom oksigen, lalu hidrogen mereduksi atom oksigen yang lainnya menjadi H₂O.³

Karena hampir semua monooksigenase mengkatalisa reaksi di mana substrat utama mengalami hidroksilasi, maka enzim ini juga disebut sebagai hidroksilase. Terkadang juga disebut *mixed-function oxygenases* yang mengindikasikan bahwa ia mengoksidasi dua substrat yang berbeda secara bersamaan.³

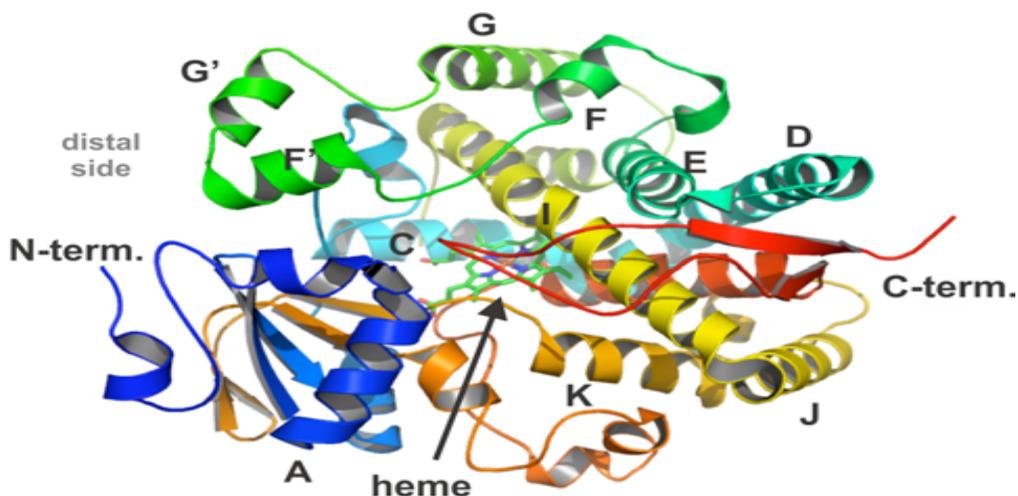
Gambar 3. Reaksi yang melibatkan sitokrom P450

https://2011.igem.org/wiki/images/c/cc/CYP_catalystisk_circle.PNG

1.2. Superfamili Sitokrom P450

Nomenklatur sistematis untuk sitokrom P450 dan gennya, berdasarkan homologi sekuens asam aminonya, Akar kata CYP menunjukkan sitokrom P450, lalu diikuti dengan nomor yang menunjukkan famili; sitokrom P450 termasuk dalam satu famili jika menunjukkan 40% atau lebih sekuens asam amino yang identik. Kemudian diikuti huruf kapital yang identik yang mengindikasikan subfamili; P450s dalam kesatuan sub famili bila menunjukkan lebih dari 55% sekuens identik. Individual P450s kemudian diberi penomoran dalam sub famili-nya. Sehingga CYP1A1 menunjukkan sitokrom P450 yang merupakan anggota famili 1 dan subfamili A dan merupakan anggota individu pertama dalam sub famili tersebut. Nomenklatur gen yang mengkode P450 adalah sama, kecuali

penggunaan huruf *italic* (cetak miring); sehingga gen yang mengkode CYP1A1 adalah *CYP1A1*.



Gambar 4. Struktur 3D dari sitokrom P450

https://www.researchgate.net/profile/Michal_Otyepka/publication/51971993/figure/fig1/AS:393942349697024@1470934583223/fig-1-Structure-of-cytochrome-P450-here-CYP3A4-1TQN-101-with-labeled-secondary.png

Sitokrom utama yang terlibat dalam metabolisme obat adalah CYP1 (dengan 3 sub famili), CYP2 (13 sub famili), dan CYP3 (1 sub famili). Berbagai sitokrom P450 memiliki spesifisitas substrat yang tumpang tindih, sehingga xenobiotik yang berspektrum luas dapat dimetabolisir oleh satu atau enzim yang lainnya.

Sitokrom P450 ada dalam jumlah banyak dalam sel liver dan enterosit. Dalam liver dan hampir semua jaringan lainnya, ia ada dalam membran endoplasmik retikulum yang halus, yang membentuk bagian dari fraksi mikrosomal ketika jaringan mengalami fraksinasi sub seluler. Dalam mikrosom hepar, sitokrom P450 dapat mencapai 20% dari total protein. Dalam kelenjar adrenal, mereka terlibat dalam biosintesa kolesterol dan hormon steroid, ditemukan di dalam mitokondria maupun retikulum endoplasmik.

1.3. Interaksi Antar Obat dan Antara Obat dengan Makanan dan Minuman

Hampir semua isoform sitokrom P450 dapat diinduksi. Misalnya fenobarbital atau obat lain menyebabkan hipertrofi retikulum endoplasma halus dan tiga – empat kali dari jumlah P450 dalam beberapa hari, ini melibatkan mRNA. Bahkan, dalam beberapa kasus, induksi melibatkan stabilisasi mRNA atau protein enzimnya sendiri, atau peningkatan translasi dari mRNA yang ada. Induksi sitokrom P450 ini yang mendasari mekanisme interaksi obat, ketika efek satu obat dipengaruhi oleh pemberian yang lainnya. Misalnya antikoagulan warfarin dimetabolisir oleh CYP2C9, yang diinduksi oleh fenobarbital. Sehingga meningkatkan laju metabolisme warfarin dan menurunkan efikasinya. Jadi dosisnya harus dinaikkan. CYP2E1 mengkatabolis banyak cairan dan senyawa yang ditemukan dalam asap rokok, banyak di antaranya merupakan pro karsinogen. Jika CYP2E1 diinduksi oleh etanol, maka yang terjadi akan makin meningkatkan resiko karsinogenesitasnya. Secara alami senyawa dalam makanan mungkin juga mempengaruhi sitokrom P450. Limau gedang (*Grapefruit*) mengandung *flavanocoumarin*, yang menghambat sitokrom P450 dan kemudian mempengaruhi metabolisme banyak obat.^{1,2}

Beberapa obat (*pro drug*) yang diaktivasi oleh sitokrom P450, akan menurun aktivitasnya karena buah limau gedang ini. Sedang obat aktif yang dimetabolisir menjadi bahan in aktif oleh sitokrom P450 akan meningkat aktivitasnya. Obat yang terpengaruh diantaranya statin, omeperazole, antihistamin, dan antidepresan golongan benzodiazepin.

Polimorfisme dari sitokrom P450 akan menjelaskan banyaknya variasi dalam respon obat pada pasien yang berbeda; varian dengan aktivitas katalitik rendah akan membuat lambatnya metabolisme substrat, sehingga aksi obat jadi memanjang. CYP2A6 terlibat dalam metabolisme nikotin menjadi konitin. *CYP2A6* teridentifikasi memiliki 3 *allele*. Penderita dengan *null allele*, yang memiliki gangguan metabolisme nikotin, justru akan menjadi proteksi baginya agar tidak menjadi pecandu rokok berat. Karena dengan rokok yang sedikit saja konsentrasi nikotin dalam darah dan otaknya tetap tinggi dalam waktu yang lama dibanding dengan individu yang mengandung *wild-type allele*. Sehingga diprediksi bahwa penghambatan CYP2A6 akan dapat menjadi terapi untuk menghentikan kebiasaan merokok.

Isoform dari CYP3A4 sebanyak 30-40% ada dalam liver dan 70% ada dalam enterosit dinding usus. Ini memetabolisir banyak obat pada manusia. Obat spesifik merupakan substrat untuk CYP3A4. Bila dalam waktu bersamaan mengkonsumsi substrat dari CYP3A4 dapat menimbulkan kompetisi pada tempat ikatannya, sehingga dapat mempengaruhi kadar keduanya dalam darah. Obat dengan afinitas tertinggi terhadap enzim akan dimetabolisir lebih dahulu, sementara obat satunya akan meningkat kadarnya dalam darah karena terhambat metabolismenya.²

Banyak substansi atau obat mengganggu atau menghambat aktivitas dari enzim CYP3A4, sehingga mengganggu kemampuan memetabolisir obat. Golongan statin memerlukan CYP3A4 untuk degradasi. Namun bila dikonsumsi bersamaan dengan jus limau gedang (*grapefruit*) yang merupakan inhibitor poten dari CYP3A4, maka kadar statin dalam darah dapat meningkat hingga 15 kali lipat. Ini bisa memicu toksisitas di otot dan liver.²

Aflatoksin B1 merupakan contoh senyawa yang menjadi lebih toksik jika mengalami metabolisme oleh sitokrom P450. Riset terbaru menunjukkan bahwa mengkonsumsi aflatoksin dalam makanan yang terkontaminasi (senyawa ini diproduksi oleh jamur *aspergillus flavus* yang tumbuh di kacang yang tersimpan dalam kondisi lembab) secara langsung terlibat dalam terjadinya keganasan sel liver dengan melakukan mutasi G – T pada gen p53. Aflatoksin diaktivasi menjadi senyawa 8,9 – epoksida aflatoksin oleh isozim dari sitokrom P450. Senyawa epoksida tersebut akan memodifikasi DNA dengan membentuk ikatan kovalen dengan residu guanine. Selain itu senyawa epoksida aflatoksin dapat dikombinasikan dengan residu lisin dalam protein namun hasilnya juga merupakan bahan yang bersifat hepatotoksin.²

2. Reaksi Konjugasi

Reaksi pada fase 1, xenobiotik dikonversi menjadi senyawa yang lebih polar, derivat hidroksilasi. Pada reaksi fase 2, derivat dikonjugasikan dengan molekul seperti asam glukoronat, sulfat atau glutathione. Ini membuat lebih larut air dan akhirnya diekskresikan dalam urin atau empedu.

2.1. Glukoronidasi

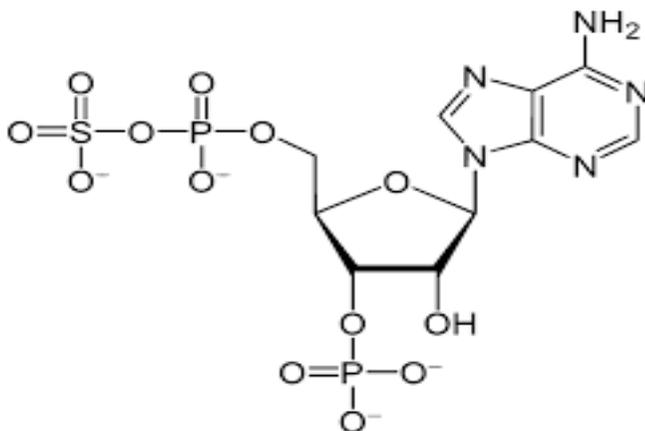
Xenobiotik diglukoronidasi dalam jalur yang sama, menggunakan *UDP-glucuronic acid* dikatalisa oleh glukoronosiltransferase, ada di retikulum endoplasmik dan sitosol. Molekul seperti asetilaminofluoren (karsinogen), anilin, asam benzoat, meprobamat (suatu *tranquilizer*), fenol, dan banyak hormon steroid diekskresikan sebagai glukoronid. Glukoronid mungkin berikatan

dengan oksigen, nitrogen atau grup sulfat dari substrat.

2.2. Sulfatasi

Donor sulfat dari bahan biologis lain dan reaksi sulfasi (misalnya sulfasi dari steroid, glikosaminoglikans, glikolipid, dan glikoprotein) adalah sulfat aktif (misalnya, adenosine 3'-phosphate-5'-phosphosulfate (PAPS)).¹ Reaksi ini yang terjadi pada alkohol, arilamin dan fenol.

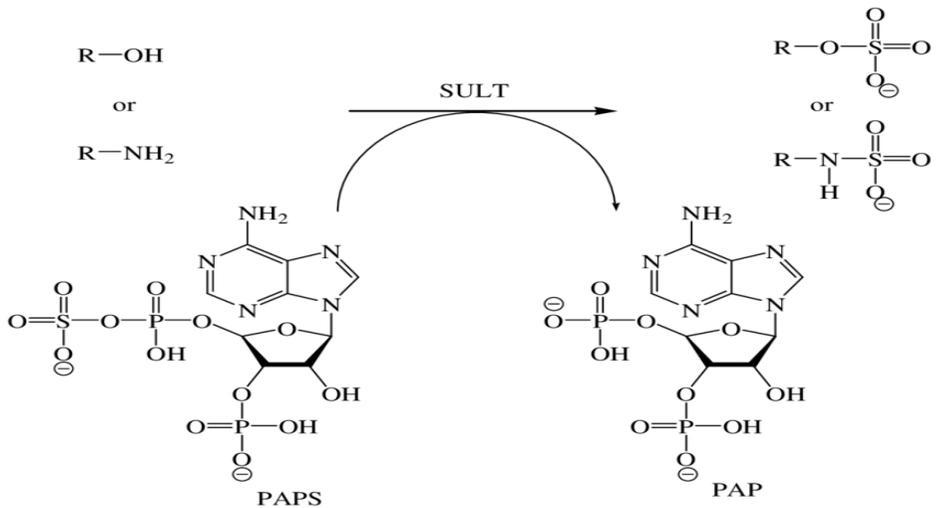
Liver juga mensintesa prekursor yang diperlukan untuk konjugasi dan reaksi inaktivasi dari senyawa lain. Misalnya untuk proses sulfasi yang digunakan liver untuk membersihkan hormon steroid dari srikulasi. Sulfat yang digunakan bisa berasal dari degradasi dari sistein atau metionin.²



Gambar 10. Adenosine 3'-phosphate-5'-phosphosulfate (PAPS)

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2F3%2527-Phosphoadenosine-5%2527-phosphosulfate&psig=AOvVaw2mxB8H3ijAONqWhUFZvoVs&ust=1603808504303000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJjfs7O60uwCFQAAAAAdAAAAABAD>

phosphosulfate&psig=AOvVaw2mxB8H3ijAONqWhUFZvoVs&ust=1603808504303000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJjfs7O60uwCFQAAAAAdAAAAABAD

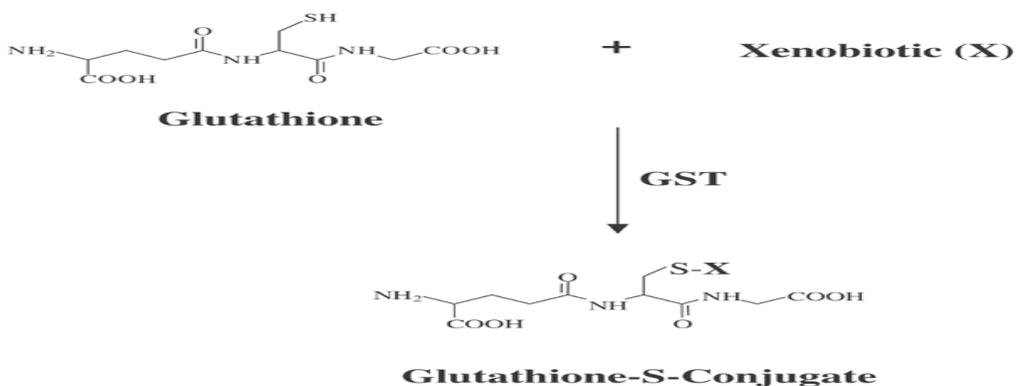


Gambar 11. Donor Sulfat

https://www.researchgate.net/profile/Edwin_Squirewell2/publication/282974758/figure/fig2/AS:613928103067661@1523383274320/The-general-sulfation-reaction-catalyzed-by-sulfotransferases.png

2.3. Glutathion

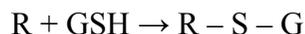
Glutathione tripeptide (γ -glutamilsisteinilglisin) penting dalam metabolisme fase 2 dari senyawa elektrofilik, membentuk konjugat glutathion S yang diekskresikan dalam urin dan empedu.



Gambar 12. Konjugat glutathion S

https://media.springernature.com/m685/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fsj.onc.1206940/MediaObjects/41388_2003_Article_BF1206940_Fig1_HTML.gif

Reaksi yang dikatalisa oleh *glutathione S-transferase* adalah:



Dimana R adalah senyawa elektrofilik. Ada 4 kelas dari *glutathione S-transferase* dan 2 kelas dari enzim yang berikatan dengan membrane mikrosom, sebagaimana kelas kappa yang berbeda struktur yang dapat ditemukan dalam mitokondria dan peroksisom. *Glutathione S-transferase* adalah homo atau heterodimer dari minimal 7 tipe sub unit yang berbeda, dan sub unit yang berbeda akan diinduksi oleh xenobiotik yang berbeda.

Karena *glutathione S-transferase* juga berikatan dengan sejumlah ligan yang bukan substrat, termasuk bilirubin, hormon steroid, dan beberapa karsinogen dan metabolitnya, mereka kadang dikenal sebagai ligandin.

Glutathione S-transferase berikatan dengan bilirubin pada situs yang berlainan dari situs katalitik, membawa senyawa tersebut dari darah ke liver, lalu ke retikulo endoplasma untuk konjugasi dengan asam glukoronat, dan diekskresikan dalam empedu. Berikatan dengan karsinogen menahannya, sehingga mencegah aksinya pada DNA.

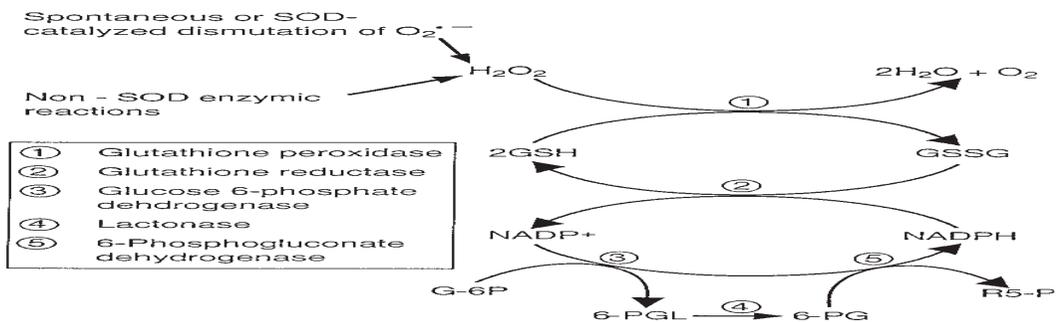
Liver memiliki *glutathione S-transferase* dengan aktivitas tinggi; in vitro seluruh pool glutathione dapat habis dalam hitungan menit saat terpapar substrat xenobiotik. Aktivitas *glutathione S-transferase* meningkat dalam banyak tumor, memicu resistensi terhadap kemoterapi. Konjugat glutathion mungkin ditransportasikan ke luar liver, di mana substrat ekstraselulernya berupa γ -glutamyltranspeptidase dan dipeptidase.

Resultan *cysteine S-conjugates* diambil oleh jaringan lain (khususnya ginjal) dan mengalami asetilasi menghasilkan asam merkapturat (*N-acetylcysteine S-conjugates*), yang kemudian diekskresi dalam urin. Beberapa glutathion konjugat sulfat hepatic

memasuki kanalikuli empedu, lalu mereka didegradasi menjadi sistein konjugat sulfat yang oleh jaringan liver diasetilasi menjadi *N-acetylation*, lalu direeksresi ke dalam empedu.

Dalam tambahan perannya dalam metabolisme fase 2, glutation memiliki sejumlah peran dalam metabolisme:

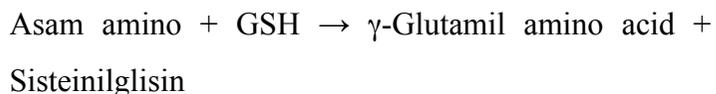
1. Senyawa ini menghasilkan reduktan untuk mereduksi hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air dalam reaksi yang dikatalisa peroksidase glutation.



Gambar 13. Glutation Peroksidase

<https://d3i71xaburhd42.cloudfront.net/2d272ab7112ab0fa33741fe6590f24095af1c122/3-Figure1-1.png>

2. Diperlukan sebagai reduktan dan antioksidan intrasel, membantu memelihara enzim SH grup esensial dalam kondisi tereduksi
3. Siklus metabolik yang melibatkan GSH sebagai pengangkutnya telah berperan dalam transpor beberapa asam amino melewati membran dalam ginjal. Reaksi pertama dalam siklus dikatalisa oleh γ -glutamyltransferase (GGT):

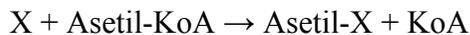


Reaksi ini memindahkan asam amino melewati membran plasma. Asam amino kemudian mengalami hidrolisa dari

kompleksnya dengan glutamat dan GSH disintesa ulang dari sisteinilglisin. GGT ada dalam membran plasma dari sel tubuler renal dan sel duktuli empedu, dan dalam retikulum endoplasmik dari hepatosit. Ini akan dilepaskan dalam darah dari sel hepatik dalam berbagai penyakit hepatobilier, yang dapat menunjukkan tanda awal dari kerusakan liver.

2.4. Reaksi Lainnya yang Terlibat

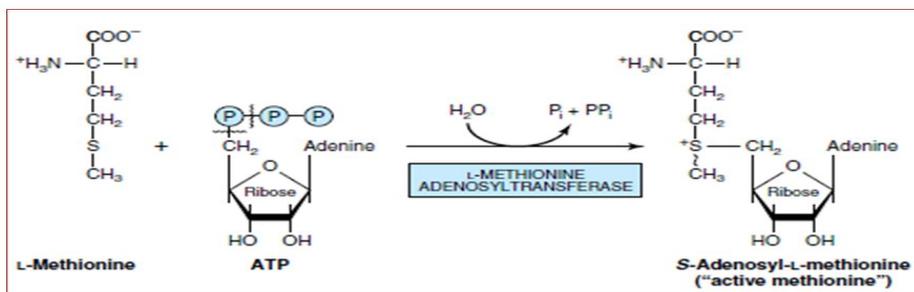
Dua reaksi lainnya yang penting selain konjugasi adalah asetilasi dan metilasi. Reaksi asetilasi adalah:



Di mana X merepresentasikan xenobiotik atau metabolitnya. Sebagaimana reaksi asetilasi lainnya, asetil-KoA adalah donor asetil. Reaksi ini dikatalisa oleh asetiltransferase yang ada dalam sitosol dari berbagai jaringan, khususnya liver. Obat isoniazid, dalam pengobatan TB, adalah merupakan subyek asetilasi. Ada polimorfisme dari asetil transferase, sehingga individu diklasifikasikan sebagai asetilator cepat atau lambat.¹ Penderita dengan asetilator lambat, merupakan orang yang mudah mengalami efek toksik dari isoniazid karena obat menetap dalam waktu yang lebih lama.

Beberapa xenobiotik juga ada yang merupakan subyek metilasi oleh metiltransferase, menggunakan S-adenosilmetionin sebagai donor metil¹ (gambar 14).

Formation of *S*-adenosylmethionine



Gambar 14. Pembentukan S-adenosilmetionin

<https://slideplayer.com/slide/8652342/26/images/87/Formation+of+S-adenosylmethionine.jpg>

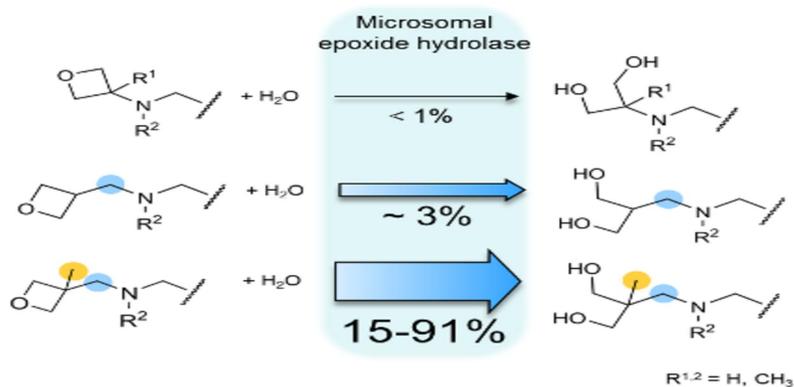
3. Respon Terhadap Xenobiotik Melalui Efek Toksik, Imunologis dan Karsinogenik

Ada beberapa xenobiotik, termasuk obat, yang tidak memiliki efek toksik jika dalam dosis yang tinggi. Efek toksik xenobiotik meliputi spektrum yang luas, dapat digolongkan dalam tiga golongan besar:

1. Ikatan kovalen metabolit xenobiotik dengan makromolekul termasuk DNA, RNA dan protein dapat menimbulkan jejas sel (**sitotoksitas**), yang dapat parah sekali hingga menimbulkan kematian sel. Dalam respon terhadap terjadinya kerusakan DNA, mekanisme DNA repair dari sel diaktifkan. Kondisi ini akan melibatkan transfer dari unit ADP-ribose multipel ke *DNA-binding protein*, dikatalisa oleh poli (*ADP-ribose polymerase*). Sumber dari ADP-ribose adalah NAD, dan dalam respon terhadap kerusakan DNA yang parah, dapat terjadi kekurangan NAD. Pada akhirnya akan menimbulkan gangguan pembentukan ATP yang parah, dan kematian sel.¹
2. Metabolit reaktif dari xenobiotik mungkin berikatan dengan

protein, berperan sebagai hapten, dan mempengaruhi antigenisitas. Jika sendirian tak akan stimulasi produksi antibody, namun itu akan terjadi bila berikatan dengan protein. Antibodi yang terbentuk tidak hanya bereaksi dengan protein yang dimodifikasi tetapi juga dengan protein yang tidak dimodifikasi, sehingga berpotensi memicu **penyakit autoimun**.¹

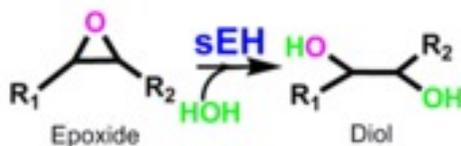
3. Reaksi dari xenobiotik yang teraktivasi dengan DNA penting dalam kaitannya dengan karsinogen kimia. Beberapa bahan kimia mengandung cincin aromatic (misal, benzo[α]piren dalam asap rokok) atau strukturnya cincin heterosiklik yang tak dapat didegradasi menjadi komponen yang berguna. Struktur ini hidrofobik, sehingga dapat terkumpul dalam jaringan adiposit kecuali dikeluarkan melalui liver, ginjal atau usus melalui reaksi biotransformasi. Kadang reaksi fase 1 dan 2 justru mengubah senyawa itu menjadi toksin atau karsinogen kimia yang poten² (sehingga disebut *indirect carcinogen*)¹. Maka selanjutnya aktivitas dari enzim yang memetabolisir xenobiotik dalam retikulum endoplasmik yang akan menentukan senyawa mana yang akan menjadi karsinogen atau yang 'didetoksifikasi'. Enzim hidrolase epoksida dalam membran retikulum endoplasmik dapat memiliki proteksi melawan beberapa karsinogen. Salah satu aksi dari sitokrom P450 pada beberapa substrat pro karsinogen adalah epoksida. Kerja enzim ini adalah dengan melakukan hidrolisis senyawa sehingga menjadi senyawa yang tidak reaktif lagi, **dihidrodiol** (gambar 15 dan 16).¹



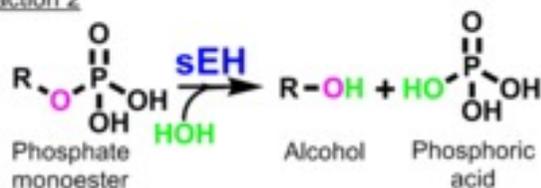
Gambar 15. Hidrolase Epoksida

<https://dmd.aspetjournals.org/content/dmd/45/8/966/F1.large.jpg>

Reaction 1



Reaction 2



Gambar 16. Hidrolase Epoksida pada Monoesterfosfat

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c2/SEH_reactions.tif/lossy-page1-220px-SEH_reactions.tif.jpg

4. Metabolisme Asetaminofen

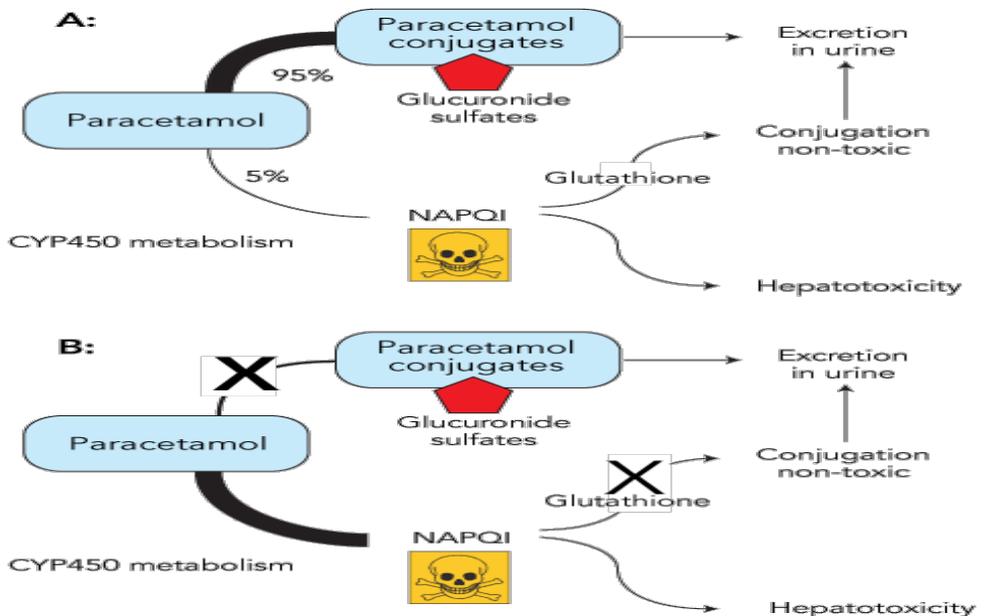
Berbeda dengan yang terjadi pada asetaminofen, senyawa ini menghasilkan metabolit yang aman saat diekskresi, namun dapat menjadi toksik bila dikonsumsi dalam dosis yang tinggi. Sebagaimana terlihat dalam gambar 17, dalam kondisi normal 95% dimetabolisir lalu dikonjugasikan dengan glukoronat atau sulfat dan diekskresi dalam urin. Sedangkan yang 5% dimetabolisir menjadi N – asetil – pbenzoquinoneimin (NAPQI) yang tidak stabil dan dapat merusak

hepatosit. Namun dapat diekskresi secara aman dalam urin sesudah dikonjugasikan dengan glutathion.²

Ketika asetaminofen diminum dalam dosis berlebihan (dosis toksik), sulfotransferase dan glukotransferase tidak mampu mengatasinya. Sehingga akan banyak diproduksi NAPQI. Glutathion pun tak mampu mengatasinya, pada akhirnya akan memicu kematian hepatosit.²

Pada penderita yang menyalahgunakan alkohol kronis akan mengalami peningkatan retikulum endoplasma halus yang memproduksi *microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)*.⁴ Peningkatan aktivitas *MEOS* ini melibatkan peningkatan enzim sitokrom P450 khususnya CYP2E1.⁴ Sehingga penggunaan asetaminofen dosis terapi pun, akan menjadi toksik baginya. Karena pada aktivitas CYP2E1 yang tinggi akan banyak diproduksi NAPQI.

Untuk terapi keracunan asetaminofen, dapat diberikan N – asetilsistein.² Senyawa ini menyumbangkan sistein yang dapat memicu peningkatan produksi glutathion sehingga akan meningkatkan reaksi fase 2 untuk menurunkan kadar senyawa antara yang toksik.



Gambar 17. A: metabolisme kondisi normal, B: penyalahgunaan alkohol

https://www.mja.com.au/sites/default/files/issues/186_07_020407/lub11145_fm-2.gif

Referensi:

1. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's Illustrated Biochemistry. 31th ed. New York: Mc Graw Hill LANGE, 2018
2. Lieberman M, Marks AD. Basic medical biochemistry. A clinical approach. 5^h ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2018
3. Nelson DL, and Cox MM, Lehninger: Principles of Biochemistry. 7th ed. New York: W. H. Freeman & Company, 2017 (2174-7)
4. Lieber CS. Research Article: The Discovery of the Microsomal Ethanol Oxidizing System and Its Physiologic and Pathologic

- Role. *Journal Drug Metabolism Reviews*, 2004 (36) – issue 3-4
5. Wanwimolruk S and Prachayasuttikul V. Review Article: Cytochrome P450 Enzyme Mediated Herbal Drug Interaction. *EXCLI Journal* 2014;13:347-391