

Drug-Herb Interactions with Hormonal Agents in Cancer Therapy: A Review of Mechanisms and Clinical Implications

Interaksi Obat-Herbal dengan Agen Hormon dalam Terapi Kanker: Tinjauan Mekanisme dan Implikasi Klinis

Iqbal Zulqifli ^a, Nurul Hikmah ^a, Tasya Permata Shella ^a, Nabilla Faoziyyah Azizah ^a, Risa Dwi Apriani ^a, Mukarromah Dita Putri ^{a*}, Indah Laily Hilmi ^a

^a Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Singaperbangsa Karawang, West Java, Indonesia.

*Corresponding Authors: dita.putri@fikes.unsika.ac.id.

Abstract

Hormone therapy is the cornerstone of treatment for hormone-dependent cancers, such as breast and prostate cancer. On the other hand, the high rate of herbal medicine use as complementary treatment in cancer patients has the potential to cause herbal drug interactions (HDIs), which can affect the efficacy and safety of the primary therapy. This study aims to identify and categorize drug-herbal interactions (DHIs) in cancer hormone therapy based on pharmacokinetic mechanisms (including CYP450 enzyme and drug transporter modulation) and pharmacodynamic mechanisms (including hormone receptor and signaling pathway modulation), as well as to conclude their clinical implications. A systematic review was conducted following the PRISMA-ScR guidelines. A literature search was performed in the PubMed, Scopus, ScienceDirect, Frontiers, and Google Scholar databases for relevant *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* studies published between 2015 and 2025. Analysis showed that HDI can be categorized into two main groups. First, pharmacokinetic interactions that occur through the modulation of cytochrome P450 (CYP) enzymes and drug transporters, such as the reduction in the bioavailability of tamoxifen by *Hedyotis diffusa*. Second, pharmacodynamic interactions at hormone receptors, such as the synergistic effect between *Boswellia serrata* and enzalutamide. The nature of interactions varies greatly, from antagonistic to synergistic, depending on the specific herbal-drug pair. These findings emphasize the importance of clinical vigilance, such as open communication with patients, dose adjustments, therapeutic monitoring, and interprofessional collaboration. These measures are necessary to reduce the risk of HDI and improve the efficacy of cancer therapy.

Keywords: Herb-Drug Interactions, Hormonal Cancer Therapy, Pharmacokinetics, Cytochrome P450, Therapeutic Efficacy.

Abstrak

Terapi hormon merupakan landasan penanganan kanker yang bergantung pada hormon, seperti kanker payudara dan prostat. Di sisi lain, tingginya angka penggunaan obat herbal sebagai pengobatan komplementer pada pasien kanker berpotensi menimbulkan interaksi obat-herbal (HDI), yang dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan terapi utama. Kajian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengkategorikan interaksi obat-herbal (HDI) pada terapi hormon kanker berdasarkan mekanisme farmakokinetik (meliputi modulasi enzim CYP450 dan transporter obat) dan farmakodinamik (meliputi modulasi reseptor hormon dan jalur sinyal), serta menyimpulkan implikasi klinisnya. Tinjauan sistematis dilakukan mengikuti panduan PRISMA-ScR. Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed, Scopus, ScienceDirect, Frontiers, dan Google Scholar untuk studi *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo* yang relevan, yang diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2025. Analisis menunjukkan bahwa HDI dapat dikategorikan menjadi dua kelompok utama. Pertama, interaksi farmakokinetik yang terjadi melalui modulasi enzim sitokrom P450 (CYP) dan transporter obat, misalnya penurunan ketersediaan hayati tamoxifen oleh *Hedyotis diffusa*. Kedua,

interaksi farmakodinamik pada reseptor hormon, seperti efek sinergis antara *Boswellia serrata* dan enzalutamide. Sifat interaksi sangat bervariasi, dari antagonis hingga sinergis, tergantung pada pasangan herbal-obat tertentu. Temuan ini menekankan pentingnya kewaspadaan klinis seperti komunikasi terbuka dengan pasien, penyesuaian dosis, pemantauan terapeutik dan kolaborasi interprofesional. Langkah-langkah ini diperlukan untuk mengurangi risiko HDI dan meningkatkan efikasi terapi kanker.

Kata Kunci: Interaksi Obat-Herbal, Terapi Kanker Hormonal, Farmakokinetik, Sitokrom P450, Efikasi Terapi.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 13/09/2025,
Revised: 28/10/2025,
Accepted: 28/10/2025,
Available Online: 28/10/2025.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i4.1073>

Pendahuluan

Kanker payudara dan prostat merupakan jenis keganasan yang pertumbuhannya sangat bergantung pada hormon. Selain itu, kanker ovarium dan endometrium juga sering kali menunjukkan ketergantungan pada hormon. Oleh karena itu, terapi hormonal menjadi pilar utama dalam penanganan berbagai kanker tersebut [1]. Pada kanker payudara, 60-70% kasus mengekspresikan reseptor estrogen [2]. Oleh karena itu, strategi penurunan estrogen, seperti penggunaan Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM; contohnya tamoxifen), Aromatase Inhibitor (AI; seperti letrozole, anastrozole, dan exemestane), serta agonis LHRH (misalnya goserelin), terbukti sangat efektif. Prinsip serupa diterapkan pada kanker prostat, di mana terapi Deprivasi Androgen (ADT) menjadi standar lini pertama. Terapi ini menggunakan agonis GnRH (seperti leuprolide dan goserelin), antagonis GnRH (contohnya degarelix dan relugolix), atau anti-androgen (seperti bicalutamide) untuk menekan aktivitas hormon androgen. Sementara itu, pada kanker ovarium, terapi hormonal (misalnya tamoxifen atau letrozole) juga digunakan, khususnya pada subtype yang mengekspresikan reseptor hormon (ER/PR) [3].

Meskipun kemanjuran pengobatan hormonal konvensional telah terbukti, semakin banyak pasien kanker yang beralih ke pengobatan komplementer dan alternatif (CAM). Produk herbal merupakan salah satu modalitas CAM yang paling sering digunakan [4]. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa prevalensi global penggunaan herbal pada pasien kanker mencapai 22%. Angka ini bahkan lebih tinggi di kawasan Asia, yakni mencapai 28% [5]. Yang memprihatinkan, penggunaan obat herbal dan bentuk pengobatan komplementer lainnya ini seringkali dilakukan tanpa sepengetahuan dokter onkologi, apoteker, atau tenaga kesehatan lain yang merawat [6]. Tren ini dimotivasi oleh keinginan untuk meringankan efek samping terkait pengobatan, sering dianggap alami, aman untuk penggunaan jangka panjang dan efektif dalam meringankan gejala seperti kelelahan dan lainnya [7].

Penggunaan obat herbal yang luas dan seringkali tidak dikonsultasikan ini menciptakan *blind spot* atau titik buta yang kritis dalam praktik onkologi klinis. Kondisi ini menimbulkan risiko signifikan terjadinya interaksi obat-herbal (HDI). HDI terjadi ketika konstituen herbal mengubah farmakokinetik atau farmakodinamik seperti mengurangi efektivitas dan meningkatkan toksisitas saat dikonsumsi bersamaan, namun obat herbal juga memiliki manfaat potensial, termasuk meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi reaksi merugikan dan mengatasi resistensi terhadap obat [8].

Agen hormonal rentan terhadap HDI yang relevan secara klinis karena dua faktor utama, yaitu farmakokinetik dan farmakodinamik. Dari sisi farmakokinetik, sebagian besar terapi hormonal merupakan substrat untuk enzim sitokrom P450 (CYP) (seperti CYP2D6 dan CYP3A4) serta transporter obat seperti P-glikoprotein (P-gp). Banyak senyawa herbal adalah modulator poten dari enzim dan transporter tersebut, yang berpotensi mempercepat atau menghambat metabolisme obat antikanker [9]. Interferensi

farmakodinamik langsung, seperti pada fitoestrogen yang ditemukan dalam kedelai dapat mengantagonis efek terapi penghambat estrogen [10]. Review ini bertujuan untuk: 1) mengidentifikasi dan mengkategorikan interaksi antara obat herbal dan agen hormonal (seperti SERM, AI, dan agonis/antagonis GnRH) berdasarkan mekanisme utamanya, yaitu farmakokinetik (melibatkan modulasi enzim CYP dan transporter obat seperti P-gp) dan farmakodinamik (melibatkan modulasi reseptor hormon dan jalur sinyal intraseluler); 2) menganalisis dasar mekanistik dari masing-masing interaksi; serta 3) menyimpulkan implikasi klinisnya.

Metode Penelitian

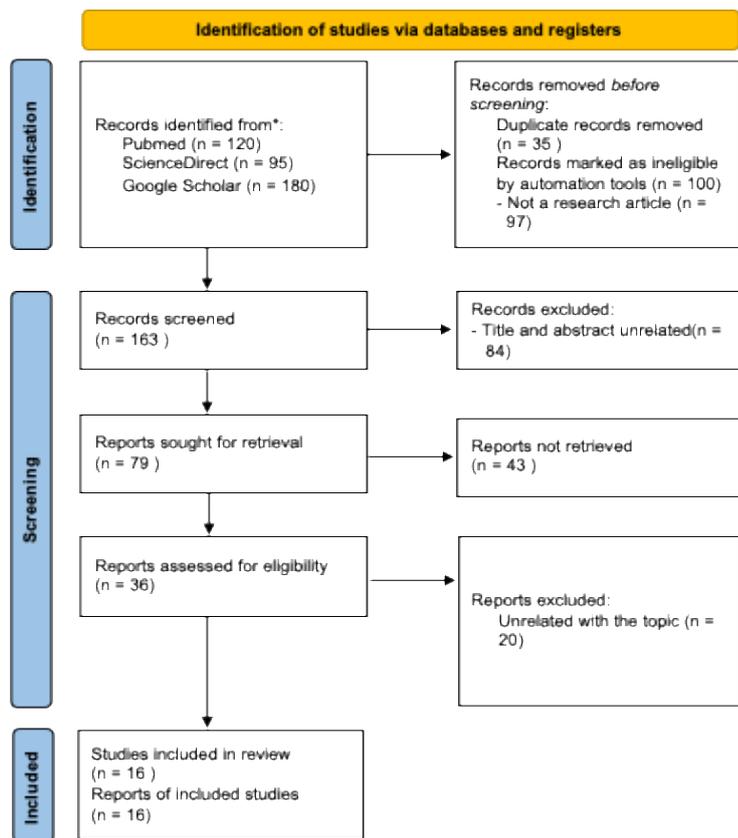
Metode yang digunakan melalui pendekatan *scoping review* sistematis dengan mengikuti pedoman PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*). Strategi penelusuran literatur dilakukan pada beberapa database elektronik terkemuka, yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, Frontiers, dan Google Scholar, pemilihan database tersebut didasarkan pada pertimbangan strategis untuk mendapatkan cakupan literatur yang optimal, cakupan multidisiplin yang lebih luas dan fitur analitik yang kuat memungkinkan identifikasi tren penelitian dan memastikan studi berkualitas tinggi. Kata kunci utama yang digunakan merupakan kombinasi dari istilah-istilah berikut: ("Herbal Medicine" OR "Phytotherapy" OR "Dietary Supplements" OR [Nama Herbal Spesifik]) AND ("Hormonal Therapy" OR "Aromatase Inhibitors" OR "Anti-Androgens" OR "Selective Estrogen Receptor Modulators" OR ("Enzalutamide") AND ("*Allium sativum*", ("Bicalutamide") AND ("Quercetin" OR "Curcumin"), ("Exemestane" OR "Anastrozole" OR "Letrozole") AND ("*Glycine max*" OR "Gingko biloba extract"), ("Tamoxifen") AND ("Hedyotis diffusa" OR "Curcumin" OR "Blue honeysuckle" OR "Herba epimedii"), ("Anastrozole") AND ("Psoralen"), ("Leuprolide") AND ("*Glycine max*" OR "Alfalfa" OR "Flaxseed"), ("Anastrozole") AND ("Psoralen"), ("Dutasteride") AND ("Curcumin"), ("Exemestane") AND ("Curcumin"), ("Raloxifene") AND ("Herba epimedii") AND ("Drug Interactions" OR "Pharmacokinetics" OR "Pharmacodynamics" OR "Cytochrome P-450 Enzyme System" OR "P-Glycoprotein"). Pencarian dibatasi pada artikel yang diterbitkan antara tahun 2015 dan 2025, pembatasan selama satu dekade terakhir ini diterapkan untuk memastikan bahwa tinjauan menyajikan bukti-bukti yang paling mutakhir dan relevan. Dengan demikian, sintesis temuan dan rekomendasi yang dihasilkan dari tinjauan ini memiliki validitas temporal dan kegunaan klinis yang kuat.

Kriteria inklusi mencakup penelitian eksperimental dan praklinis (*in silico*, *in vivo*, atau *in vitro*) yang relevan. Studi harus melaporkan *outcome* berupa data farmakokinetik, efek toksik, atau perubahan efikasi yang terkait dengan interaksi antara produk herbal, ekstrak, atau senyawa tumbuhan dengan agen hormonal terapi kanker. Literatur yang dipilih harus bersifat *open access* atau dapat diakses secara penuh, serta diterbitkan dalam bahasa Inggris. Studi yang mengevaluasi mekanisme interaksi pada level enzim sitokrom P450 atau transporter obat juga turut dipertimbangkan. Kriteria eksklusi meliputi artikel review, editorial, dan penelitian yang tidak melaporkan data asli atau *outcome* interaksi yang spesifik.

Setelah proses penyaringan awal berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, dilakukan pengumpulan data dengan mengekstraksi informasi yang relevan secara manual dari artikel-artikel terpilih. Proses ini juga melibatkan eliminasi duplikat untuk memastikan setiap artikel hanya dianalisis satu kali. Dari penelusuran awal yang menghasilkan 395 artikel, terdapat 16 artikel yang memenuhi kriteria dan relevan dengan tinjauan ini. Seluruh langkah seleksi artikel ini mengikuti diagram alir yang diilustrasikan dalam Gambar 1 (Diagram PRISMA 2020).

Hasil dan Pembahasan

Dari 16 studi yang dianalisis, teridentifikasi 11 interaksi yang didominasi mekanisme farmakodinamik dan 5 lainnya bersifat farmakokinetik. Herbal seperti *Hedyotis diffusa* dan *Curcuma longa* secara konsisten menunjukkan efek farmakokinetik yang signifikan, sementara interaksi farmakodinamik sangat bergantung pada konteks reseptor dan jenis obat. Sebagai bagian integral dari praktik onkologi modern, pemahaman mengenai interaksi antara agen terapi dan obat herbal yang dikonsumsi pasien merupakan hal yang krusial. Interaksi obat-herbal (HDI) dapat secara signifikan memodifikasi efikasi dan toksisitas regimen pengobatan melalui kedua mekanisme tersebut. Tabel 1 menyajikan kompilasi bukti preklinis dari berbagai studi yang menyelidiki interaksi antara agen hormonal kanker dan obat herbal yang umum digunakan, menguraikan mekanisme, hasil kunci, dan implikasi klinis potensialnya



Gambar 1. Diagram Alir PRISMA 2020 untuk Penelusuran Literatur

Tabel 1. Interaksi Obat-Agen Hormonal dengan Obat Herbal pada Terapi Kanker

No.	Nama Obat Herbal	Agen Hormonal	Jenis Studi	Mekanisme Interaksi	Hasil / Temuan Kunci	Jenis Interaksi	Ref.
1.	<i>Allium sativum</i> (Garlic Extrac)	Enzalutamide	<i>In vitro</i> (kultur sel prostat: LNCaP, PC3, VCaP, PNT2)	Ekstrak bawang putih menurunkan ekspresi reseptor androgen (AR) dan meningkatkan aktivitas enzim CYP2C9 sehingga mempengaruhi metabolisme enzalutamide.	Kombinasi ekstrak bawang putih dengan enzalutamide menunjukkan efek sinergis pada sel sehat (PNT2), sedangkan pada sel kanker prostat (LNCaP, PC3) bersifat aditif pada dosis rendah dan antagonis pada dosis tinggi.	Farmakodinamik	[11]
2.	<i>Quercetin</i>	Bicalutamide	<i>In vitro</i> (sel) dan <i>in silico</i>	Bekerja secara sinergis untuk meningkatkan apoptosis pada sel kanker prostat. Quercetin, sebagai flavonoid alami, dapat menghambat reseptor androgen dan memodulasi jalur terkait kanker, sementara bicalutamide adalah antagonis reseptor androgen yang menghambat pertumbuhan kanker.	Kombinasi keduanya menunjukkan peningkatan apoptosis pada sel kanker prostat.	Farmakodinamik	[12]

3.	<i>Glycine max</i> (Genistein)	Aromatase Inhibitors (Exemestane, Anastrozole, Letrozole)	<i>In vitro</i> (Model Sensitif: MCF-7aro), Resisten: (LTEDar o) BC cell, Sel Non-Kanker: HFF-1 cells	Penurunan ekspresi reseptor hormon pada sel dan induksi apoptosis	Interaksi sinergis dengan exemestane, antagonis dengan anastrozole & letrozole	Farmakodinamik	[10]
4.	<i>Hedyotis diffusa</i> (Ekstrak)	Tamoxifen (4-Hydroxytamoxifen dan Endoxifen)	Studi <i>In Vivo</i> (Tikus Sprague-Dawley jantan)	Induksi Enzim Metabolisme (CYP3A4) dan potensial modulasi CYP2D6 serta Transporter P-gp.	Penurunan bioavailabilitas Tamoxifen: HD dosis tinggi (3 & 6 g/kg) menurunkan AUC Tamoxifen secara signifikan (31-68%), konversi 4-hydroxytamoxifen turun ~50% (menjadi 11.6% dari 26.4%), konversi N-desmethyltamoxifen naik 2x lipat (menjadi 13.7% dari 5.26%) dan peningkatan Clearance (CL): CL Tamoxifen meningkat pada kelompok HD dosis tinggi.	Farmakokinetik	[13]
5.	<i>Boswellia serrata</i> (ekstrak, 30% AKBA)	Enzalutamid	<i>In vitro</i> (sel LNCaP, dan PBMC, MSC, HEK293 untuk uji toksisitas), <i>In vivo</i> (sel kanker prostat pasien)	Mekanismenya melalui penurunan reseptor androgen (AR), pengurangan PSA, serta penekanan P-glycoprotein sehingga obat lebih efektif bekerja. Ekstrak lebih unggul dibanding AKBA tunggal karena kandungan triterpen lain yang memperkuat efek antikanker	Kombinasi ekstrak <i>Boswellia serrata</i> dengan enzalutamide menunjukkan efek sinergis signifikan pada sel kanker prostat, terutama pada kadar DHT fisiologis (1 nM). Kombinasi ini menurunkan viabilitas sel dengan dosis lebih rendah dibanding penggunaan tunggal, sehingga mengurangi potensi toksisitas.	Farmakodinamik	[14]
6.	<i>Curcuma longa</i> (Curcumin)	Dutasteride (5- α reductase inhibitor)	<i>In vitro</i> (sel kanker prostat LNCaP)	Curcumin meningkatkan ekspresi AKR1C2 yang mempercepat metabolisme DHT, sedangkan dutasteride menghambat enzim 5 α -reduktase sehingga menurunkan konversi testosteron menjadi DHT. Kombinasi keduanya menekan ekspresi androgen receptor (AR) dan meningkatkan kerusakan DNA.	Kombinasi curcumin dengan dutasteride menurunkan proliferasi sel, kadar testosteron, DHT, serta sekresi PSA lebih besar dibandingkan penggunaan tunggal. Efek apoptosis terlihat tetapi tidak signifikan lebih tinggi dibanding curcumin sendiri	Farmakodinamik	[15]

7.	<i>Huaier Extract (Trametes robiniopsis murr)</i>	Enzalutamid	<i>In vitro</i> (LNCaP, 22Rv1, PC3) dan <i>in vivo</i> (xenograf t tikus)	Ekstrak menekan androgen receptor baik AR-FL maupun AR-V7, menghambat translokasi nuklir AR, dan mempercepat degradasinya melalui jalur proteasome dengan menekan enzim USP14. Selain itu, <i>Huaier</i> juga menurunkan SMYD3 yang berperan dalam regulasi transkripsi AR. Kombinasi mekanisme ini membuat jalur androgen menjadi lemah sehingga meningkatkan sensitivitas sel kanker prostat terhadap enzalutamid.	<i>Huaier</i> menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker prostat, serta memicu apoptosis dan arrest siklus sel. Kombinasi dengan enzalutamide menghasilkan efek antitumor yang lebih kuat dibandingkan obat tunggal, termasuk pada kanker prostat resisten kastrasi (CRPC) dengan ekspresi AR-V7. Hal ini menunjukkan bahwa <i>Huaier</i> berpotensi mengatasi resistensi terhadap terapi enzalutamide.	Farmakodinamik	[16]
8.	Herba epimedium (HEP)	Tamoxifen	<i>In vivo</i> : tikus betina Sprague Dawley ovariektomi (OVX) untuk model menopause, diberi perlakuan selama 12 minggu. <i>In vitro</i> : sel osteosarkoma manusia MG-63 untuk uji ALP & ERE.	HEP terbukti memiliki aktivitas mirip <i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i> (SERM) melalui jalur non-ERE, sehingga mampu memberikan efek protektif pada tulang tanpa menstimulasi jaringan reproduktif. Selain itu, penggunaan HEP tidak mengganggu maupun mengurangi efek terapeutik tamoxifen dan raloxifene baik pada tulang maupun uterus, sehingga kombinasi keduanya tetap aman dan efektif.	Herba epimedium (HEP) mampu memperbaiki densitas mineral tulang, struktur trabekular, serta biomarker pembentukan tulang pada model tikus ovariektomi (OVX). Kombinasi HEP dengan tamoxifen maupun raloxifene tetap menunjukkan efektivitas tanpa adanya antagonisme. Selain itu, HEP tidak menimbulkan efek pada uterus, sehingga aman digunakan pada jaringan reproduktif. Pada uji <i>in vitro</i> menggunakan sel osteosarkoma manusia MG-63, HEP terbukti meningkatkan aktivitas enzim ALP tanpa memengaruhi aktivitas elemen respon estrogen (ERE).	Farmakodinamik	[17]
9.	<i>Kurkumin (Curcumin)</i>	Exemestane	<i>In silico</i> dan <i>In vitro</i>	Curcumin membentuk ikatan hidrogen dengan residu kunci seperti Arg202 dan Thr201, serta berinteraksi melalui gaya van der Waals dan π -alkyl dengan residu lain seperti Tyr200 dan Gly229. Interaksi ini menghambat fungsi helicase DDX3, menurunkan	Secara sinergis menurunkan ekspresi DDX3 dan meningkatkan apoptosis pada sel kanker, serta efeknya lebih kuat dibandingkan pengobatan tunggal. Curcumin juga berinteraksi langsung dengan residu kunci DDX3, menghambat fungsi helicase-nya.	Farmakodinamik	[18]

				ekspresinya, dan meningkatkan apoptosis sel kanker. Kombinasi keduanya menunjukkan efek sinergis dalam menurunkan ekspresi DDX3 dan memperkuat proses kematian sel kanker.			
10	<i>Curcuma longa</i> (Curcumin ± Piperine)	Tamoxifen	<i>In vitro</i> (sel MCF-7, <i>In vivo</i> (xeno graft pada tikus BALB/c nude mice)	Inhibisi fase II metabolisme (UGT) & modulasi transporter; piperine meningkatkan bioavailabilitas curcumin dan memperkuat efeknya pada metabolisme obat	Paparan <i>endoxifen</i> (AUC_{0-24h}) turun 7,7% dengan curcumin, dan 12,4% dengan curcumin + piperine dibandingkan kontrol. Efek lebih nyata pada pasien dengan fenotipe CYP2D6 ekstensif.	Farmakokinetik	[19]
11	<i>Blue honeysuckle</i> (<i>Lonicera caerulea</i> L.),	Tamoxifen	<i>In vivo</i> (tikus Sprague-Dawley jantan)	Blue honeysuckle (BH) dapat mempengaruhi farmakokinetik tamoxifen dengan menurunkan absorpsi dan bioavailabilitasnya, terutama pada konsentrasi 10 mg/ml. Mekanisme utamanya adalah BH mengurangi penyerapan tamoxifen di saluran pencernaan, yang terlihat dari penurunan parameter seperti C_{max} dan AUC, sehingga mengurangi jumlah obat yang tersedia dalam sirkulasi	Blue honeysuckle (BH) mengurangi efektivitas tamoxifen melalui penghambatan penyerapan obat	Farmakokinetik	[20]
12	<i>Psoralea corylifolia</i> L. (Psoralen)	Anastrozole	<i>in vivo</i> (tikus Sprague-Dawley jantan dan <i>in vitro</i> (sel Caco-2) serta sistem mikrosom hati tikus	Psoralen menghambat P-glycoprotein (P-gp) di usus dan enzim CYP3A4 di hati.	Psoralen meningkatkan C_{max} , AUC, dan waktu paruh anastrozole, serta menurunkan efflux ratio dan intrinsic clearance-nya.	Farmakokinetik	[21]
13	<i>Bijirami</i> (<i>Linum usitatissimum</i>), <i>Alfalfa</i> (<i>Medicago sativa</i>), <i>Kedelai</i>	Leuprolide	<i>In vivo</i> (induksi PCOS pada tikus dengan DHEA)	Fitoestrogen yang terdapat pada herbal tersebut akan mengikat reseptor estrogen dan menstimulasi aktivitas estrogenik yang berlawanan dengan efek penekanan hormon dari leuprolide,	Interaksi antara leuprolide dan herbal seperti kedelai, alfalfa, dan biji rami cenderung bersifat antagonis atau saling mempengaruhi karena fitoestrogen dalam herbal tersebut dapat meniru atau memodulasi hormon estrogen, yang berpotensi	Farmakodinamik	[22]

	(<i>Glycine max</i>)			yang bekerja dengan menurunkan sekresi LH dan estrogen secara berkelanjutan.	mengurangi efektivitas leuprolide dalam menekan sekresi hormon gonadotropin dan estrogen.		
14	<i>Glycine max (genistein)</i>	Leuprolide	<i>In vivo</i> eksperimental	Genistein berfungsi sebagai fitoestrogen yang memodulasi reseptor estrogen (ER- α dan ER- β), serta menghambat proses inflamasi dan angiogenesis dengan menurunkan ekspresi cytokine seperti TNF- α dan IL-6.	Hasil menunjukkan secara tidak langsung adanya interaksi sinergis antara genistein yang dapat menurunkan ekspresi reseptor estrogen yang menghambat inflamasi dan angiogenesis, serta leuprolide yang bekerja dengan menurunkan produksi hormon gonadotropin yang mempengaruhi estrogen	Farmakodinamik	[23]
15	<i>Ginkgo biloba extract (EGb 761)</i>	Aromatase (CYP19).	<i>In vitro</i> (MCF-7) & <i>in vivo</i> (xenograf BALB/c nude mice)	Menghambat aromatase mRNA & protein (CYP19), serta promotor I.3 dan PII; menurunkan 17 β -estradiol	EGb 761 secara signifikan menghambat aktivitas aromatase dalam sel MCF-7 AROM, menurunkan pertumbuhan tumor dan ekspresi tumor CYP19 pada model hewan	Farmakodinamik	[24]
16	<i>Curcumin</i>	Bicalutamide	<i>in vitro</i> (garis sel kanker prostat), Western blot dan penguji viabilitas sel	Secara mekanistik, kombinasi curcumin dan bicalutamide mengaktifkan jalur sinyal ERK1/2 dan SAPK/JNK, yang menyebabkan penurunan ekspresi protein MUC1-C dan NF- κ B p65, yang terkait dengan progresi tumor.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa curcumin sendiri mampu menghambat pertumbuhan sel kanker prostat dan bahwa kombinasi keduanya menghasilkan efek sinergis.	Farmakodinamik	[25]

Interaksi Ekstrak bawang putih dengan Enzalutamide

Interaksi antara ekstrak bawang putih (*Allium sativum* atau GE) dengan enzalutamide menunjukkan hasil yang kompleks dan bergantung pada jenis sel. Pada sel prostat normal (PNT2), kombinasi enzalutamide dengan GE menunjukkan penurunan proliferasi yang lebih besar dibandingkan enzalutamide tunggal, mengindikasikan efek aditif dari GE. Sebaliknya, pada sel kanker prostat LNCaP, responsnya bervariasi tergantung konsentrasi; pada beberapa konsentrasi proliferasi sel ditekan lebih kuat, namun pada konsentrasi lain efeknya tidak melebihi enzalutamide tunggal. Hal ini dijelaskan pada hasil analisis indeks kombinasi di mana pada PNT2 interaksi Enzalutamide dengan GE cenderung sinergis atau aditif, sedangkan pada LNCaP dapat mencapai kategori antagonis pada konsentrasi tertentu. Pada sel kanker prostat PC3, kombinasi Enzalutamide dengan GE tidak memperlihatkan penekanan proliferasi yang lebih kuat dibanding kontrol Enzalutamide. Selanjutnya, analisis molekuler menunjukkan bahwa pemberian GE meningkatkan ekspresi mRNA CYP2C9 pada LNCaP dan VCaP, serta aktivitas enzim CYP2C9 meningkat signifikan setelah perlakuan dengan GE. Temuan ini mengidentifikasi kerentanan farmakokinetik enzalutamide terhadap induksi enzim metabolik oleh senyawa herbal, yang bersifat paradoks. Efek sitotoksik langsung ekstrak bawang putih pada sel normal dapat tertutupi oleh potensinya untuk menurunkan konsentrasi sistemik obat aktif. GE terbukti meningkatkan ekspresi gen dan aktivitas enzim CYP2C9, yang mengindikasikan adanya potensi induksi enzim sitokrom P450, induksi enzim P450 oleh GE dapat mempengaruhi jalur metabolisme, sehingga berpotensi menurunkan konsentrasi obat aktif di dalam tubuh. Dengan demikian, interaksi GE dan enzalutamide dapat mengurangi efektivitas terapi baik melalui modulasi AR maupun melalui pengaruh pada sistem enzimatik yang terlibat dalam metabolisme obat [11].

Interaksi Quercetin dengan Bicalutamide

Kombinasi quercetin, senyawa fenolik alami yang terdapat pada tanaman seperti *A. graveolens* dan *R. sativus*, dengan bicalutamide menunjukkan prospek terapeutik yang signifikan dalam pengobatan kanker prostat. Hasil analisis *in silico* memperlihatkan adanya afinitas pengikatan yang kuat terhadap reseptor androgen dan protein yang berperan dalam perkembangan kanker, melalui interaksi hidrofobik, ikatan π - π stacking, serta ikatan ionik. Temuan ini mendukung peran quercetin sebagai modulator alami reseptor androgen dengan mekanisme yang sejalan dengan bicalutamide. Uji biologis menunjukkan bahwa kombinasi keduanya mampu meningkatkan apoptosis pada sel kanker prostat, dengan tingkat kematian sel yang lebih tinggi dibandingkan penggunaan tunggal. Efek tersebut juga cenderung selektif terhadap sel kanker dengan dampak minimal pada sel normal, sehingga menandakan profil keamanan yang lebih baik. Studi *in vitro* bahkan mencatat penurunan viabilitas sel hingga 90% setelah 72 jam perlakuan. Secara molekuler, quercetin tidak hanya berfungsi sebagai antioksidan, tetapi juga mampu berinteraksi dengan reseptor androgen dan protein terkait lainnya, sehingga dapat memodulasi jalur sinyal penting dalam tumorigenesis prostat¹². Dari segi farmakokinetik, quercetin memenuhi kriteria *Lipinski's rules*, yang menguatkan potensinya sebagai kandidat obat. Meskipun hasil *in silico* dan *in vitro* memberikan gambaran yang positif, penelitian lanjutan berupa uji *in vivo* dan uji klinis tetap diperlukan untuk memastikan keamanan, efektivitas, serta dosis optimal kombinasi ini. Konvergensi antara prediksi komputasional yang presisi dan validasi biologis yang kuat tidak hanya mengonfirmasi mekanisme kerja quercetin, tetapi juga membuka peluang bagi pendekatan *drug repurposing* berbasis fitokimia untuk mengatasi resistensi androgen. Secara keseluruhan, penggunaan quercetin bersama bicalutamide berpotensi meningkatkan efektivitas terapi kanker prostat, terutama pada kasus resistensi terhadap pengobatan konvensional, namun masih memerlukan konfirmasi lebih lanjut [12].

Interaksi Glycine max dengan Aromatase Inhibitor

Kombinasi genistein (isoflavon kedelai) dengan inhibitor aromatase (AI) generasi ketiga menunjukkan interaksi sinergis antara genistein (dosis rendah 1 μ M) dan AI steroid exemestane. Kombinasi ini meningkatkan efek antiproliferasi dan pro-apoptosis exemestane, yang ditandai dengan penurunan ekspresi siklin E dan peningkatan cleavage PARP. Mekanisme yang diduga melibatkan aksi bersama pada degradasi aromatase, karena kedua senyawa menurunkan ekspresi enzim tersebut. Kombinasi ini tidak mengubah profil ekspresi reseptor estrogen (ER α /ER β) atau androgen (AR) secara merugikan dibandingkan dengan terapi tunggal exemestane, sehingga menunjukkan profil keamanan yang baik pada dosis ini. Sebaliknya, terjadi interaksi antagonis ketika genistein dikombinasikan dengan AI non-steroid anastrozole atau letrozole, bahkan pada dosis rendah 1 μ M [10]. Antagonisme antara genistein dan anastrozol/letrozol menggarisbawahi kerentanan khusus AI non-steroid terhadap kompetisi oleh fitoestrogen, suatu temuan yang tidak akan terlihat jelas jika data hanya diamati secara terpisah. Genistein mengurangi kemanjuran terapi kedua obat tersebut. Diduga, efek merugikan ini disebabkan oleh kompetisi pada situs aktif enzim aromatase. Polaritas respons yang bergantung pada jenis AI ini menyoroiti kompleksitas interaksi farmakodinamik dan menantang narasi simplistik yang menyamaratakan semua fitoestrogen sebagai kontraindikasi mutlak selama terapi hormon. Karena AI non-steroid berikatan secara reversibel, genistein dapat mengganggu ikatannya sehingga mengurangi efek inhibisi. Selain itu, dosis tinggi genistein (10 μ M) terbukti mengantagonis efek menguntungkan exemestane dan membalikkan degradasi aromatase yang diinduksinya. Penelitian ini menyimpulkan bahwa konsumsi makanan atau suplemen yang kaya genistein tidak selalu aman atau terlarang selama terapi AI. Risikonya bergantung pada jenis obat yang digunakan. Kombinasi berpotensi menguntungkan atau netral dengan exemestane, meskipun diperlukan konfirmasi klinis lebih lanjut. Kombinasi berpotensi berbahaya bagi pasien yang menggunakan anastrozole atau letrozole karena dapat menurunkan kemanjuran pengobatan dan berpotensi memicu resistensi [10].

Interaksi Ekstrak Hedyotis diffusa dengan tamoxifen (FARMAKOKINETIK)

Pemberian ekstrak *Hedyotis diffusa* (Bai Hua She She Cao) dosis tinggi (3 dan 6 g/kg) secara oral selama 5 hari secara signifikan mengubah profil farmakokinetik tamoxifen pada model tikus. Temuan dari penelitian ini menunjukkan bahwa *H. diffusa* menyebabkan penurunan bioavailabilitas relatif tamoxifen hingga 68% dan secara bersamaan menggeser jalur metabolismenya. Metabolit aktif 4-hydroxytamoxifen, yang memiliki afinitas 30-100 kali lebih tinggi terhadap estrogen receptor, mengalami penurunan rasio konversi sebesar 50% (dari 26.4% menjadi 11.6%). Sebaliknya, konversi menjadi N-desmethyltamoxifen justru meningkat dua kali lipat. Pergeseran metabolisme ini sangat kritis karena 4-hydroxytamoxifen merupakan pendahulu untuk endoxifen, metabolit yang paling poten. Penurunan kadar kedua molekul aktif ini berpotensi menyebabkan

kegagalan terapi pada pasien kanker payudara. Pergeseran metabolisme dari jalur aktivasi (CYP2D6) ke jalur detoksifikasi (CYP3A4) oleh *H. diffusa* merupakan contoh nyata bagaimana herbal mengubah jalur metabolisme obat, mengalihkannya dari produksi metabolit poten menjadi metabolit yang kurang aktif. Mekanisme yang diduga melalui induksi kuat dari enzim CYP3A4 oleh komponen-komponen dalam *H. diffusa*. Induksi CYP3A4 akan mempercepat metabolisme tamoxifen menjadi N-desmethyltamoxifen, yang menjelaskan peningkatan rasio metabolit tersebut. Pada saat yang bersamaan, kompetisi untuk enzim CYP2D6 (yang bertanggung jawab untuk 4-hidroksilasi) oleh fitokimia tertentu dalam herbal atau pengaruh tidak langsung terhadap ekspresinya menjadi penyebab penurunan produksi 4-hydroxytamoxifen [13].

Interaksi *Boswellia serrata* (ekstrak, 30% AKBA) dengan Enzalutamide

Interaksi ekstrak *Boswellia serrata* (30% AKBA) dengan enzalutamide menunjukkan efek sinergis pada kanker prostat tergantung hormon. Studi *in vitro* pada sel LNCaP memperlihatkan bahwa kombinasi ini lebih efektif dibandingkan penggunaan tunggal, karena mampu menurunkan ekspresi androgen receptor (AR) dan P-glycoprotein (Pgp), sehingga meningkatkan sensitivitas sel terhadap terapi hormonal dan mengurangi mekanisme resistensi obat. Kemampuan ekstrak *Boswellia* untuk menurunkan ekspresi reseptor androgen dan P-glikoprotein secara simultan menunjukkan strategi ganda yang tidak hanya menyerang target terapi tetapi juga melumpuhkan mekanisme pertahanan sel kanker (efluks obat). Kombinasi ini juga menurunkan sekresi *prostate-specific antigen* (PSA) secara signifikan, menandakan penurunan aktivitas sel kanker. Efek sinergis paling optimal terjadi pada kadar DHT fisiologis (1 nM), yang menunjukkan pentingnya keberadaan androgen. Selain itu, ekstrak *Boswellia serrata* memberikan hasil lebih baik dibandingkan AKBA murni, kemungkinan karena sinergi antara triterpen di dalam ekstrak. Secara keseluruhan, kombinasi ini berpotensi meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi dosis enzalutamide yang diperlukan, serta menekan risiko efek samping [14].

Interaksi Curcumin dengan Dutasteride (5- α reductase)

Pada sel kanker prostat LNCaP menunjukkan bahwa kombinasi kedua senyawa ini memiliki efek sinergis dalam menghambat proliferasi sel dan mempengaruhi metabolisme androgen intraseluler. Curcumin dapat menghambat proliferasi sel kanker prostat dan menginduksi apoptosis, yang ditunjukkan dengan peningkatan aktivitas caspase-3/7 dan fosforilasi protein terkait respons kerusakan DNA seperti ATM dan H2AX. Ketika dikombinasikan dengan dutasteride, efek penghambatan pertumbuhan sel meningkat, meskipun secara statistik tidak selalu signifikan, dengan penghambatan pertumbuhan sel mencapai 33% pada konsentrasi 10 μ M masing-masing. Selain itu, kombinasi curcumin dan dutasteride menurunkan kadar testosteron dan dihidrotestosteron dalam sel LNCaP secara signifikan, yang menunjukkan bahwa kombinasi ini dapat mengganggu aktivitas androgen intra-tumoral. Penurunan ini juga berhubungan dengan penurunan sekresi antigen spesifik prostat (PSA) secara dosis-responsif, yang merupakan indikator aktivitas androgen dan proliferasi sel kanker prostat. Pada tingkat molekuler, kombinasi curcumin dan dutasteride meningkatkan ekspresi AKR1C2, enzim yang terlibat dalam metabolisme dihidrotestosteron, tanpa mempengaruhi ekspresi enzim lain seperti CYP17A1, SRD5A1, dan SRD5A2 [15]. Fokus kombinasi ini pada modulasi metabolisme androgen intraseluler, alih-alih hanya menghambat sintesisnya, merepresentasikan pendekatan yang lebih halus dan komprehensif untuk menciptakan lingkungan mikro yang tidak mendukung pertumbuhan sel kanker prostat. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme penghambatan androgen mungkin melibatkan regulasi spesifik terhadap enzim tertentu dalam jalur metabolisme androgen. Maka dari itu, hasil ini mengindikasikan bahwa kombinasi curcumin dan dutasteride dapat memperkuat efek penghambatan androgen dan proliferasi sel kanker prostat melalui mekanisme yang melibatkan induksi apoptosis, aktivasi respons kerusakan DNA, dan modifikasi metabolisme androgen intraseluler [15].

Interaksi Huaier Extract (*Trametes robiniophila murr*) dengan Enzalutamide

Huaier Extract (*Trametes robiniophila murr*) menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan enzalutamide pada kanker prostat yang resisten. Penelitian ini menunjukkan bahwa sel kanker prostat CRPC (22Rv1) yang resisten terhadap enzalutamide dapat disensitisasi dengan penambahan huaier extract, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Enzalutamide sendiri menargetkan AR-FL (*full length androgen receptor*), namun resistensi sering terjadi karena keberadaan AR-V7 (*variant splicing androgen receptor*). Huaier extract dapat menghambat ekspresi AR-FL dan AR-V7, dan menurunkan ekspresi protein terkait seperti SMYD3 dan USP14, yang berkontribusi pada resistensi. Dengan menargetkan secara simultan reseptor androgen bentuk panjang (AR-FL) dan varian *splicing* AR-V7 yang sering menjadi penyebab resistensi, ekstrak

Huaier menutup celah pelarian molekuler yang biasanya dimanfaatkan sel kanker untuk lolos dari terapi target androgen. Kombinasi huaier extract dan enzalutamide secara signifikan mengurangi volume tumor pada model xenograft 22Rv1 dibandingkan dengan kontrol atau masing-masing pengobatan tunggal, serta menurunkan ekspresi Ki-67 yang menunjukkan penurunan proliferasi sel tumor. Selain itu, huaier extract terbukti aman pada model tikus karena tidak menyebabkan perubahan berat badan. Maka dari itu, huaier extract dapat mengatasi resistensi enzalutamide pada kanker prostat dengan menargetkan jalur AR-FL/AR-V7 dan meningkatkan efek antitumor enzalutamide [16].

Interaksi Herba epimedii dengan Tamoxifen

Interaksi antara Herba epimedii (HEP) dengan agen hormonal tamoxifen dan raloxifene menunjukkan potensi efek protektif pada tulang. Berdasarkan penelitian *in vivo* pada tikus ovariektomi (OVX) yang meniru kondisi menopause, HEP terbukti memperbaiki densitas mineral tulang, struktur trabekular, serta biomarker pembentukan tulang. Temuan ini menegaskan bahwa HEP memiliki aktivitas mirip *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs), namun bekerja melalui jalur non-ERE. Pentingnya jalur ini adalah HEP tetap dapat memberikan efek protektif tulang tanpa menimbulkan stimulasi berlebih pada jaringan uterus, sehingga relatif aman digunakan. Ketika dikombinasikan dengan tamoxifen maupun raloxifene, HEP tidak menunjukkan antagonisme ataupun penurunan efektivitas, melainkan tetap mempertahankan manfaat perlindungan terhadap tulang. Hasil *in vitro* pada sel osteosarkoma manusia MG-63 juga memperlihatkan bahwa HEP meningkatkan aktivitas enzim alkaline phosphatase (ALP), penanda aktivitas osteoblast, tanpa memengaruhi aktivitas elemen respon estrogen (ERE) [17]. Hal ini mengindikasikan bahwa HEP bekerja melalui mekanisme farmakodinamik yang tidak mengganggu jalur utama kedua SERM tersebut. Kemampuan HEP untuk memberikan manfaat protektif tulang melalui jalur non-ERE, tanpa mengganggu kerja SERM atau menstimulasi uterus, menawarkan paradigma baru dalam pengobatan komplementer, memanfaatkan mekanisme *bypass* untuk mendapatkan manfaat yang diinginkan tanpa memicu efek samping pada jaringan reproduktif. Dengan demikian, penggunaan HEP baik secara tunggal maupun bersamaan dengan tamoxifen dan raloxifene berpotensi memberikan keuntungan klinis dalam menjaga kesehatan tulang pascamenopause tanpa risiko tambahan pada jaringan reproduktif. Penelitian ini menjadi dasar penting untuk mengeksplorasi lebih lanjut kemungkinan penggunaan HEP sebagai pengobatan komplementer pada pasien yang menjalani pengobatan dengan SERMs [17].

Interaksi Curcumin dengan Exemestane

Curcumin maupun exemestane memiliki potensi sebagai inhibitor DDX3 yang efektif dalam pengobatan kanker, terutama kanker payudara dan serviks. Melalui pendekatan komputasional seperti pemodelan farmakofor, docking, dan simulasi dinamika molekuler, ditemukan bahwa kedua senyawa ini dapat berikatan secara stabil dengan residu kunci di situs aktif DDX3, seperti Arg202, Thr201, Gly227, dan Tyr200. Interaksi ini menghambat fungsi helicase DDX3 yang berperan dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Hasil eksperimen *in vitro* mendukung temuan ini, di mana baik curcumin maupun exemestane secara individual menurunkan ekspresi DDX3 dan meningkatkan apoptosis pada berbagai garis sel kanker. Temuan bahwa kedua senyawa yang secara struktural tidak terkait dapat menasar target onkogenik yang sama (DDX3) mengisyaratkan keberadaan "titik tekan" molekuler yang umum dalam karsinogenesis, yang dapat dieksploitasi untuk merancang rejimen terapi kombinasi yang lebih rasional. Kombinasi keduanya menunjukkan efek sinergis, memperkuat penekanan terhadap ekspresi DDX3 dan meningkatkan kematian sel kanker. Hal ini menunjukkan potensi terapi kombinasi yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan kanker. Namun, perlu penelitian lebih lanjut, termasuk studi *in vivo* dan uji klinis, untuk memastikan keamanan, dosis optimal, dan efektivitas kombinasi ini dalam konteks manusia [18].

Interaksi Curcumin dengan Tamoxifen

Interaksi antara curcumin (*Curcuma longa*) menunjukkan bahwa pemberian curcumin, baik sendiri maupun dalam kombinasi dengan piperine, dapat menurunkan paparan endoxifen—metabolit aktif utama tamoxifen. Secara farmakokinetik, hal ini ditunjukkan dengan penurunan AUC_{0-24h} endoxifen sebesar 7,7% dengan curcumin dan 12,4% dengan kombinasi curcumin + piperine dibandingkan dengan kontrol (tamoxifen saja) [19]. Penurunan ini lebih nyata pada pasien dengan fenotipe CYP2D6 ekstensif, yang secara normal menghasilkan kadar endoxifen lebih tinggi. Mekanisme yang mendasari interaksi ini terkait dengan modulasi metabolisme fase II (glukuronidasi/UGT) serta peran transporter obat. Piperine yang ditambahkan dalam intervensi meningkatkan bioavailabilitas curcumin dan memperkuat efeknya dalam mengubah

farmakokinetik tamoxifen. Dampak klinisnya berpotensi signifikan, keberhasilan terapi tamoxifen sangat bergantung pada kadar endoxifen yang cukup. Penurunan konsentrasi endoxifen di bawah ambang terapeutik (~14–16 nM) berisiko menurunkan efektivitas tamoxifen dalam mencegah kekambuhan kanker payudara. Temuan ini mengindikasikan bahwa konsumsi suplemen herbal, khususnya curcumin dan kombinasi dengan piperine, dapat memengaruhi respons terapi tamoxifen melalui mekanisme farmakokinetik namun efek akhirnya dapat dipengaruhi oleh mekanisme farmakodinamik curcumin. Interaksi farmakokinetik yang mengurangi kadar endoxifen, karena potensi manfaat farmakodinamik kurkumin (seperti antiproliferasi) harus ditimbang dengan risiko mengurangi kemanjuran tamoxifen, sehingga menekankan pentingnya pemantauan konsentrasi obat dalam darah. Oleh karena itu, pasien yang menjalani terapi tamoxifen perlu berhati-hati terhadap penggunaan suplemen curcumin, terlebih tanpa pengawasan medis. Tenaga kesehatan juga perlu melakukan edukasi, pemantauan kadar metabolit aktif, serta penelitian lebih lanjut dalam skala klinis yang lebih besar untuk menilai dampak jangka panjang interaksi ini. Dengan demikian, pengawasan penggunaan herbal pada pasien kanker payudara yang menjalani terapi hormon sangat penting untuk memastikan efektivitas dan keamanan terapi [19].

Interaksi *Blue honeysuckle (Lonicera caerulea L.)* dengan Tamoxifen

Interaksi antara *blue honeysuckle* (BH) dan tamoxifen menunjukkan bahwa BH dapat mempengaruhi cara kerja tamoxifen di dalam tubuh, khususnya dalam hal penyerapan, bioavailabilitasnya dan dapat mempengaruhi farmakokinetik obat tersebut secara signifikan, terutama pada dosis rendah BH (10 mg/ml). Pada dosis ini, terjadi penurunan yang signifikan terhadap C_{max} dan AUC, yang menunjukkan bahwa penyerapan tamoxifen di saluran pencernaan berkurang. Selain itu, terjadi peningkatan waktu T_{max} yang menunjukkan bahwa proses penyerapan menjadi lebih lambat. Penurunan bioavailabilitas ini menunjukkan bahwa jumlah tamoxifen yang masuk ke dalam sistem sirkulasi berkurang, sehingga potensi efektivitasnya dalam pengobatan bisa menurun. Namun, pada dosis BH yang lebih tinggi, yaitu 20 dan 40 mg/ml, pengaruhnya terhadap farmakokinetik tamoxifen tidak signifikan. Parameter seperti C_{max} dan AUC tidak menunjukkan perubahan yang berarti, sehingga dapat disimpulkan bahwa efek penghambatan penyerapan oleh BH bersifat dosis tergantung dan tidak linear. Selain itu, pemberian BH menyebabkan perubahan pada parameter waktu T_{max} dan MRT (*mean residence time*), yang menunjukkan bahwa proses penyerapan dan eliminasi obat menjadi lebih lambat. Perubahan ini dapat mempengaruhi waktu kerja dan efektivitas tamoxifen dalam tubuh, sehingga penting untuk mempertimbangkan interaksi ini dalam penggunaan klinis. Sifat interaksi yang bergantung pada dosis dan non-linier ini mencerminkan kompleksitas dinamika absorpsi usus, di mana komponen herbal dapat menjenuhkan atau memodulasi sistem transporter dengan cara yang tidak dapat diprediksi oleh model linier sederhana. Secara umum, hasil ini menunjukkan bahwa herbal seperti BH dapat mempengaruhi farmakokinetik obat yang digunakan secara klinis [20].

Interaksi Psoralen dengan Anastrozole

Psoralen adalah bahan aktif utama yang diekstraksi dari produk alami *Psoralea corylifolia* L. Psoralen dan anastrozole selalu digunakan bersama pada pasien kanker payudara di klinik-klinik Tiongkok. Penelitian yang dilakukan Zhang et al (2018) melalui studi eksperimental preklinis menunjukkan bahwa psoralen secara signifikan mempengaruhi farmakokinetik anastrozol melalui dua mekanisme inhibisi kunci. Pertama, psoralen menghambat aktivitas P-glycoprotein (P-gp) pada membran usus, yang ditunjukkan oleh penurunan efflux ratio anastrozol dari 1,88 menjadi 1,32 pada model Caco-2. Hambatan terhadap transporter efluks ini meningkatkan absorpsi anastrozol ke dalam sirkulasi sistemik. Kedua, psoralen bertindak sebagai inhibitor enzim CYP3A4 pada mikrosom hati, yang dibuktikan dengan penurunan *intrinsic clearance* anastrozol dari 62,83 menjadi 43,97 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ protein. Inhibisi metabolisme hepatic ini memperlambat eliminasi anastrozol dari tubuh. Secara keseluruhan, inhibisi ganda terhadap P-gp dan CYP3A4 ini menyebabkan peningkatan eksposur sistemik anastrozol yang ditandai dengan peningkatan signifikan dalam C_{max} (dari 56,74 menjadi 83,26 ng/mL) dan AUC (0- ∞), serta perpanjangan waktu paruh ($t_{1/2}$) dari 10,80 menjadi 14,29 jam. Strategi inhibisi ganda oleh psoralen terhadap P-gp dan CYP3A4 dua penjaga utama bioavailabilitas obat merupakan interaksi farmakokinetik yang sangat poten, yang dapat mengubah anastrozol dari obat dengan profil farmakokinetik yang dapat diprediksi menjadi obat dengan risiko akumulasi dan toksisitas yang lebih tinggi [21].

Interaksi kedelai (*Glycine max*), alfalfa (*Medicago sativa*), dan flaxseed (*Linum usitatissimum*) dengan Leuprolide

Interaksi antara leuprolide dan herbal seperti kedelai, alfalfa, dan flaxseed bersifat farmakodinamik, di mana fitoestrogen yang terkandung dalam herbal tersebut dapat meniru atau memodulasi hormon estrogen dalam tubuh, sehingga berpotensi mengurangi efektivitas leuprolide yang bekerja dengan menekan sekresi gonadotropin dan hormon reproduksi lainnya. Studi ini menggunakan model induksi PCOS pada tikus betina dengan pemberian DHEA, kemudian dilakukan pengobatan dengan leuprolide, cabergoline, dan herbal tersebut. Analisis dilakukan melalui pengukuran parameter hormon serum (LH, FSH, testosteron, estrogen, progesteron), serta pemeriksaan histopatologi ovarium untuk menilai perubahan morfologi dan keberadaan folikel atretik maupun kistik. Leuprolide menunjukkan efektivitas tertinggi dalam menormalkan kadar hormon dan memperbaiki struktur ovarium, sedangkan herbal seperti kedelai, alfalfa, dan flaxseed memberikan efek moderat namun positif dalam meningkatkan parameter hormon dan memperbaiki morfologi ovarium. Kombinasi pengobatan ini secara umum menunjukkan bahwa herbal dapat membantu memperbaiki gejala PCOS, tetapi efeknya dapat dipengaruhi oleh fitoestrogen yang bersifat estrogenik. Fitoestrogen dari herbal tersebut, seperti isoflavon dari kedelai dan alfalfa serta lignan dari flaxseed, berikatan dengan reseptor estrogen ($ER\alpha$ dan $ER\beta$) di jaringan ovarium dan sistem hormonal. Mereka menstimulasi aktivitas estrogenik yang dapat menimbulkan efek antagonis terhadap aksi leuprolide, yang bekerja sebagai GnRH analog dengan menekan sekresi LH dan FSH secara berkelanjutan. Fitoestrogen ini berpotensi mengurangi efektivitas leuprolide dalam menurunkan hormon androgen dan estrogen, sehingga terjadi kompetisi reseptor dan modulasi sinyal hormonal yang dapat mengurangi efektivitas terapi. Konflik farmakodinamik ini menggambarkan suatu paradoks terapi, upaya untuk menekan lingkungan estrogenik secara sistemik dengan leuprolid dapat dikalahkan oleh paparan fitoestrogen dietetik yang menciptakan stimulasi estrogenik lokal pada jaringan target, yang berpotensi menggagalkan tujuan terapi supresif [22].

Interaksi *Glycine max* (Genistein) dan Leuprolide dalam menurunkan ekspresi cytokine

Interaksi antara genistein dan leuprolide dalam pengobatan endometriosis menunjukkan bahwa keduanya bekerja melalui mekanisme yang berbeda namun saling mendukung dalam menurunkan peradangan dan pertumbuhan jaringan endometrium. Genistein berfungsi sebagai fitoestrogen yang memodulasi ekspresi reseptor estrogen (menurunkan $ER-\alpha$ dan meningkatkan $ER-\beta$), serta menghambat proses inflamasi dan angiogenesis, yang terbukti dari penurunan ekspresi cytokine pro-inflamasi seperti $TNF-\alpha$ dan IL-6. Sementara itu, leuprolide bekerja sebagai agonis GnRH yang menurunkan produksi estrogen secara sistemik, sehingga mengurangi stimulasi pertumbuhan endometrium abnormal. Metode penelitian yang dilakukan pada model hewan tikus dan percobaan *in silico* menunjukkan bahwa pemberian genistein secara oral pada dosis tertentu mampu meningkatkan ekspresi $ER-\beta$ dan menurunkan cytokine inflamasi secara signifikan, hasil yang sejalan dengan efek leuprolide yang juga menurunkan ekspresi cytokine dan mengurangi peradangan. Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi genistein dan leuprolide berpotensi memberikan efek sinergis dalam mengatasi endometriosis, dengan mekanisme yang saling melengkapi. Secara keseluruhan, genistein dan leuprolide bekerja melalui mekanisme berbeda genistein melalui modifikasi reseptor estrogen dan penghambatan inflamasi, sedangkan leuprolide melalui penurunan hormon estrogen secara sistemik yang keduanya dapat mengurangi peradangan dan pertumbuhan jaringan endometrium secara efektif. Kombinasi keduanya berpotensi meningkatkan efektivitas terapi endometriosis dengan mekanisme yang saling mendukung. Kombinasi ini merepresentasikan di mana leuprolid mematikan pasokan estrogen sistemik, sementara genistein di tingkat jaringan memadamkan respons peradangan dan memodulasi reseptor, menciptakan efek sinergis yang komprehensif [23].

Interaksi Ginkgo biloba Extract dengan Aromatase (CYP19)

Interaksi antara ekstrak Ginkgo biloba (EGb 761) dengan aromatase (CYP19) menunjukkan bahwa EGb 761 dapat memengaruhi regulasi estrogen melalui mekanisme penghambatan enzim aromatase. Hasil penelitian *in vitro* pada sel MCF-7 AROM memperlihatkan bahwa EGb 761 menekan ekspresi mRNA dan protein aromatase (CYP19), serta menurunkan aktivitas promotor L3 dan PII yang berperan penting dalam regulasi transkripsi aromatase. Penurunan aktivitas aromatase ini berimplikasi langsung pada berkurangnya produksi estradiol (17β -estradiol) intraseluler yang merupakan faktor pertumbuhan utama pada sel kanker payudara estrogen-reseptor positif. Hasil uji *in vivo* pada model hewan (xenograft BALB/c nude mice) mendukung temuan *in vitro*, di mana pemberian EGb 761 menghasilkan penurunan pertumbuhan tumor yang signifikan serta menurunkan ekspresi aromatase dalam jaringan tumor [24].

Hal ini menunjukkan bahwa efek antiproliferatif dari EGb 761 dapat dimediasi melalui penghambatan biosintesis estrogen, sehingga berpotensi memberikan efek sinergis bila dikombinasikan dengan agen terapi hormon yang bekerja pada jalur estrogen, seperti aromatase inhibitor. Temuan ini menandakan bahwa EGb 761 memiliki aktivitas farmakodinamik yang dapat memodulasi jalur endokrin, khususnya dengan menurunkan ketersediaan estrogen melalui penghambatan aromatase. Dari sisi klinis, hal ini dapat menjadi peluang dalam strategi terapi adjuvan pada kanker payudara ER-positif. Namun demikian, potensi interaksi juga harus diantisipasi, terutama pada pasien yang menjalani terapi dengan obat aromatase inhibitor (misalnya letrozole, anastrozole, atau exemestane), karena pengaruh farmakodinamik dari herbal dapat memperkuat atau bahkan mengubah efek obat. Oleh karena itu, meskipun hasil preklinis menunjukkan efek antiproliferatif yang menjanjikan, diperlukan uji klinis lebih lanjut untuk menilai keamanan, efektivitas, dan potensi interaksi farmakodinamik EGb 761 dengan agen terapi hormonal pada manusia. Kemampuan EGb 761 untuk menekan multiple promoter aromatase mengisyaratkan mekanisme epigenetik atau regulasi transkripsional yang lebih dalam, yang berbeda dengan mekanisme inhibisi kompetitif langsung AI farmasetikal, sehingga menawarkan jalur terapeutik alternatif. Pasien dengan kanker payudara yang sedang menjalani terapi hormonal disarankan untuk berkonsultasi dengan tenaga medis sebelum mengonsumsi suplemen Ginkgo biloba, guna mengantisipasi interaksi yang mungkin berpengaruh terhadap keberhasilan terapi [24].

Interaksi Curcumin dengan Bicalutamide

Kombinasi curcumin dan bicalutamide memiliki efek sinergis dalam menghambat pertumbuhan sel kanker prostat tidak bergantung androgen. Mekanisme utama yang terlibat adalah aktivasi jalur sinyal ERK1/2 dan SAPK/JNK oleh kedua agen tersebut, yang kemudian menghambat aktivitas NF- κ B p65 dan menurunkan ekspresi protein MUC1-C. Secara metodologis, penelitian ini menggunakan pengobatan sel kanker prostat PC3 dan DU145 dengan curcumin (40 μ M) dan bicalutamide (30 μ M), kemudian dianalisis melalui Western blot untuk mendeteksi fosforilasi ERK1/2 dan JNK, serta ekspresi p65 dan MUC1-C. Hasil menunjukkan bahwa kombinasi keduanya meningkatkan fosforilasi ERK1/2 dan JNK secara signifikan, yang berperan dalam menurunkan aktivitas NF- κ B dan ekspresi MUC1-C. Penghambatan jalur ini mengurangi proliferasi sel kanker, dan overekspresi p65 atau MUC1-C dapat membalik efek inhibisi tersebut, menegaskan peran mereka sebagai upstream dalam mekanisme ini. Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa curcumin menurunkan ekspresi MUC1-C, yang sebelumnya diketahui dapat menekan AR dan mempromosikan phenotype agresif. Dengan menurunkan MUC1-C, curcumin meningkatkan sensitivitas terhadap bicalutamide, yang bekerja melalui jalur AR dan jalur non-AR, sehingga memperkuat efek penghambatan pertumbuhan sel kanker. Dengan demikian, mekanisme interaksi ini melibatkan aktivasi jalur sinyal MAPK (ERK1/2 dan JNK), yang menghambat NF- κ B p65 dan menurunkan ekspresi MUC1-C, sehingga mengurangi proliferasi sel kanker prostat androgen-independen secara efektif melalui proses yang terukur dan terkonfirmasi secara molekuler. Pemrograman ulang jalur sinyal seluler oleh kombinasi ini dengan mengubah jalur pro-survival (NF- κ B) menjadi jalur pro-apoptosis (MAPK) merupakan contoh dari manipulasi jaringan sinyal kanker untuk mengarahkan sel menuju kematian terprogram, melampaui sekadar penghambatan pertumbuhan [25].

Implikasi Klinis dan Rekomendasi Manajemen Risiko

Berdasarkan tinjauan tersebut, beberapa rekomendasi klinis dan strategi manajemen risiko dapat diterapkan untuk meminimalkan interaksi merugikan dan memastikan keamanan terapi. Pertama, implementasi kuesioner standar tentang penggunaan obat herbal dan suplemen selama anamnesis pasien kanker menjadi langkah preventif yang esensial untuk mengidentifikasi risiko interaksi sejak dini [26]. Kedua, dalam situasi tertentu dimana pasien enggan menghentikan konsumsi herbal tertentu, seperti penggunaan kurkumin selama terapi tamoksifen, pemantauan kadar dalam plasma dapat dipertimbangkan sebagai pendekatan personalisasi untuk memastikan konsentrasi metabolit aktif tetap dalam rentang terapeutik [13], [19]. Ketiga edukasi melalui konseling, pasien harus secara spesifik menekankan penghindaran suplemen fitoestrogen dosis tinggi (seperti genistein dan ekstrak kedelai) selama menjalani terapi dengan anastrozole atau letrozole, mengingat interaksi antagonis yang telah terbukti dapat menurunkan efikasi pengobatan [10]. Pasien yang menjalani terapi hormonal disarankan untuk berkonsultasi dengan dokter sebelum mengonsumsi suplemen dan memerlukan pemantauan ketat, seperti suplemen bawang putih [11]. Keempat, untuk interaksi farmakokinetik potensial seperti antara psoralen dan anastrozole, pemantauan konsentrasi obat dalam plasma dan pertimbangan penyesuaian dosis diperlukan untuk mencegah akumulasi obat dan

toksitasitas²¹. Kelima, kolaborasi interprofesional yang erat antara dokter, apoteker, dan perawat menjadi kunci dalam mendeteksi, mencegah, dan menangani interaksi obat-herbal secara komprehensif [27]. Tenaga medis harus memiliki perhatian lebih terhadap suplemen alami [28], yang berpotensi mempengaruhi pengobatan, khususnya ketika dikombinasikan dengan terapi standar, agar dapat mengantisipasi interaksi yang mungkin berdampak pada hasil terapi.

Meskipun tinjauan ini mengidentifikasi berbagai mekanisme interaksi yang signifikan secara farmakologis, penting untuk disadari bahwa semua temuan yang dibahas bersifat preklinis dan berasal dari studi *in silico*, *in vitro* atau model hewan. Kompleksitas sistem biologis manusia yang melibatkan faktor farmakokinetik yang lebih rumit, keragaman genetik (seperti polimorfisme enzim CYP450), kondisi komorbiditas, pengaruh lingkungan, dan regimen pengobatan yang kompleks dapat mengubah dinamika interaksi yang diamati dalam setting eksperimental [29]. Keterbatasan metodologis dalam model penelitian, termasuk dosis yang tidak merepresentasikan paparan klinis dan sistem biologis yang disederhanakan, mengharuskan interpretasi hasil dengan kehati-hatian yang besar. Oleh karena itu, meskipun data praklinis memberikan dasar mekanistik yang berharga untuk peringatan dini, implikasi klinis sebenarnya pada pasien mungkin sangat berbeda dan memerlukan validasi melalui studi prospektif yang dirancang khusus pada populasi pasien.

Kesimpulan

Interaksi obat-herbal (HDI) merupakan aspek kritis dalam terapi hormonal kanker, dengan dampak yang dapat bervariasi mulai dari antagonis hingga sinergis. Hasil utama dari review ini adalah pemetaan komprehensif mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik yang mendasari HDI, di mana modulasi enzim sitokrom P450 (seperti CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9) dan transporter obat (seperti P-gp) merupakan jalur utama yang mengubah bioavailabilitas dan efektivitas agen hormonal. Di sisi lain, interaksi farmakodinamik, terutama yang melibatkan fitoestrogen, menunjukkan kompleksitas yang tinggi dan bergantung pada konteks spesifik obat dan herbal yang berinteraksi. Pemetaan ini memungkinkan untuk merekomendasikan prioritas tindak lanjut, kombinasi sinergis seperti *Boswellia serrata*, *Huaier Extract*, dan *Quercetin* dengan *Enzalutamide* atau *Bicalutamide* merupakan kandidat potensial untuk uji klinis Fase 1/2. Sebaliknya, interaksi antagonis yang berisiko tinggi, seperti *Tamoxifen* dengan *Hedyotis diffusa* atau *Curcumin-Piperine*, serta *Enzalutamide* dengan *Bawang Putih*, memerlukan fokus farmakovigilans dan edukasi pasien yang intensif. Ke depan, temuan ini membuka prospek untuk studi klinis lebih lanjut dan pengembangan strategi terapi kombinasi yang lebih personal, aman, serta menekankan perlunya integrasi pemantauan konsentrasi obat dan konsultasi penggunaan obat herbal dalam tata laksana klinis pasien kanker untuk meminimalkan risiko kegagalan terapi dan memaksimalkan potensi manfaat sinergis.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan yang dapat mempengaruhi hasil atau interpretasi dari penelitian yang dilaporkan dalam naskah ini. Tidak ada kepentingan keuangan atau hubungan pribadi yang dapat dianggap memengaruhi representasi hasil penelitian.

Referensi

- [1] Emons G. Hormone-Dependent Cancers: Molecular Mechanisms and Therapeutical Implications. *Cells* 2022;12:110. <https://doi.org/10.3390/cells12010110>.
- [2] Al-Shami K, Awadi S, Khamees A, Alsheikh AM, Al-Sharif S, Ala' Bereshy R, et al. Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. *Heliyon* 2023;9:e20224. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20224>.
- [3] Zafar A, Khatoun S, Khan MJ, Abu J, Naeem A. Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. *Discov Onc* 2025;16:607. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02198-8>.

- [4] Yousefi M, Reihani H, Heydari M, Nasimi Doost Azgomi R, Hashempur MH. Complementary and alternative medicine use among cancer patients in Iran: A systematic review. *Preventive Medicine Reports* 2024;39:102644. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2024.102644>.
- [5] Asiimwe JB, Nagendrappa PB, Atukunda EC, Kamatenesi MM, Nambozi G, Tolo CU, et al. Prevalence of the Use of Herbal Medicines among Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2021;2021:1–18. <https://doi.org/10.1155/2021/9963038>.
- [6] Samuels N, Ben-Arye E. Exploring Herbal Medicine Use during Palliative Cancer Care: The Integrative Physician as a Facilitator of Pharmacist–Patient–Oncologist Communication. *Pharmaceuticals* 2020;13:455. <https://doi.org/10.3390/ph13120455>.
- [7] Artan Y, Sezgin G, Bulut İ, Yildirim Y. The role of disease duration in the use of complementary and integrative medicine for cancer-related fatigue: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2025;33:303. <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09367-z>.
- [8] Duan X, Fan X, Jiang H, Li J, Shen X, Xu Z, et al. Herb-drug interactions in oncology: pharmacodynamic/pharmacokinetic mechanisms and risk prediction. *Chin Med* 2025;20:107. <https://doi.org/10.1186/s13020-025-01156-4>.
- [9] Cho H-J, Yoon I-S. Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015;2015:1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/736431>.
- [10] Bezerra PHA, Amaral C, Almeida CF, Correia-da-Silva G, Torqueti MR, Teixeira N. In Vitro Effects of Combining Genistein with Aromatase Inhibitors: Concerns Regarding Its Consumption during Breast Cancer Treatment. *Molecules* 2023;28:4893. <https://doi.org/10.3390/molecules28134893>.
- [11] Hoffmann M, Sauer J, Book M, Ermler TF, Fischer P, Gerlach S, et al. Mechanism of Action and Interaction of Garlic Extract and Established Therapeutics in Prostate Cancer. *IJMS* 2025;26:1777. <https://doi.org/10.3390/ijms26041777>.
- [12] Inala MSR, Pamidimukkala K. In vitro combination effects of plant-derived quercetin with synthetic bicalutamide on prostate cancer and normal cell lines: in silico comparison. *In Silico Pharmacol* 2024;12:22. <https://doi.org/10.1007/s40203-024-00192-6>.
- [13] Cheng Y-Y, Tuzo ET, Dalley JW, Tsai T-H. Dose-dependent effects of Hedyotis diffusa extract on the pharmacokinetics of tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen, and N-desmethyltamoxifen. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022;145:112466. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112466>.
- [14] Pillai P, Pooleri GK, Nair SV. Role of Testosterone Levels on the Combinatorial Effect of *Boswellia serrata* Extract and Enzalutamide on Androgen Dependent LNCaP Cells and in Patient Derived Cells. *Integr Cancer Ther* 2021;20:1534735421996824. <https://doi.org/10.1177/1534735421996824>.
- [15] Nakayama A, Ide H, Lu Y, Takei A, Fukuda K, Osaka A, et al. Effects of Curcumin Combined With the 5-alpha Reductase Inhibitor Dutasteride on LNCaP Prostate Cancer Cells. *In Vivo* 2021;35:1443–50. <https://doi.org/10.21873/invivo.12396>.
- [16] Liu Z, Liu C, Yan K, Liu J, Fang Z, Fan Y. Huaier Extract Inhibits Prostate Cancer Growth via Targeting AR/AR-V7 Pathway. *Front Oncol* 2021;11:615568. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.615568>.
- [17] Zhou L, Wong K-Y, Yu W, Poon CC-W, Xiao H, Chan C-O, et al. Selective Estrogen Receptor Modulator-Like Activities of Herba epimedii Extract and its Interactions With Tamoxifen and Raloxifene in Bone Cells and Tissues. *Front Pharmacol* 2021;11:571598. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571598>.
- [18] Rampogu S, Kim SM, Son M, Baek A, Park C, Lee G, et al. A Computational Approach with Biological Evaluation: Combinatorial Treatment of Curcumin and Exemestane Synergistically Regulates DDX3 Expression in Cancer Cell Lines. *Biomolecules* 2020;10:857. <https://doi.org/10.3390/biom10060857>.
- [19] Hussaarts KGAM, Hurkmans DP, Oomen-de Hoop E, Van Harten LJ, Berghuis S, Van Alphen RJ, et al. Impact of Curcumin (with or without Piperine) on the Pharmacokinetics of Tamoxifen. *Cancers* 2019;11:403. <https://doi.org/10.3390/cancers11030403>.
- [20] Hu J-R, Jang T-W, Kang S-J, Ku S-K, Choi S-H, Lee Y-J. Effects of mixed formulation of tamoxifen and blue honeysuckle on the pharmacokinetics profiles of tamoxifen after single oral administration. *J Korean Med* 2019;40:1–15. <https://doi.org/10.13048/jkm.19036>.
- [21] Zhang Y, Wu J, Zhou Y, Yin Y, Chen H. Effects of psoralen on the pharmacokinetics of anastrozole in rats. *Pharmaceutical Biology* 2018;56:433–9. <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1501584>.

- [22] AbouZaid O AR, A.H S, A.A. S, Z.M. F. Biochemical effect of leuprolide, cabergoline and some herbals on ameliorating polycystic ovaries syndrome. *Benha Veterinary Medical Journal* 2018;35:123–33. <https://doi.org/10.21608/bvmj.2018.38231>.
- [23] Sutrisno S, Aprina H, Simanungkalit HM, Andriyani A, Barlianto W, Sujuti H, et al. Genistein modulates the estrogen receptor and suppresses angiogenesis and inflammation in the murine model of peritoneal endometriosis. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2018;8:278–81. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.03.002>.
- [24] Park YJ, Ahn HY, Kim HR, Chung KH, Oh SM. Ginkgo biloba extract EGb 761-mediated inhibition of aromatase for the treatment of hormone-dependent breast cancer. *Food and Chemical Toxicology* 2016;87:157–65. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.007>.
- [25] Li J, Xiang S, Zhang Q, Wu J, Tang Q, Zhou J, et al. Combination of curcumin and bicalutamide enhanced the growth inhibition of androgen-independent prostate cancer cells through SAPK/JNK and MEK/ERK1/2-mediated targeting NF- κ B/p65 and MUC1-C. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:46. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0168-z>.
- [26] Kallenbach J, Atri Roozbahani G, Heidari Horestani M, Baniahmad A. Distinct mechanisms mediating therapy-induced cellular senescence in prostate cancer. *Cell Biosci* 2022;12:200. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00941-0>.
- [27] Khoshnoud MJ, Hajian A, Asemani O. Drug counseling for herbal medicines: patients' perspectives on the professional performance of pharmacists in urban pharmacies. *BMC Complement Med Ther* [Internet]. 2025 Sept 30;25(1):335. 10.1186/s12906-025-05079-3
- [28] Kallenbach J, Atri Roozbahani G, Heidari Horestani M, Baniahmad A. Distinct mechanisms mediating therapy-induced cellular senescence in prostate cancer. *Cell Biosci*. 2022;12(1):200. Available from: <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-022-00941-0>
- [29] Cai H, Chen X. The impact of disease-drug interactions on drug development and clinical practice. *Brit J Clinical Pharma*. 2021;87(3):712–4. [Adoi/10.1111/bcp.14469](https://doi.org/10.1111/bcp.14469)