

Pengaruh dosis, waktu pemberian bunga kubis (*Brassica oleracea var botrytis* L.) Terhadap kadar sitokrom P-450 tikus yang diberi teofilin

The effect of variation of dose, time toward cauli flower (*Brassica oleracea var Botrytis* L.) On hepatic cytochrome P-450 level rats given theophylline

Endang Sri Sunarsih¹, Lukman Hakim², Sugiyanto², Sumantri²

¹. Bagian Farmasi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

². Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Abstrak

Sitokrom P-450 sebagai komponen utama sistem enzim metabolisme obat, kerjanya dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal. Sayuran golongan *Brassicaceae* seperti bunga kubis biasa dikonsumsi dalam jangka lama, walaupun sebagai induktor yang kuat terhadap sistem enzim oksidasi dan konjugasi. Teofilin obat bronkhodilator yang belum diketahui efeknya terhadap enzim mikrosomal hepar, sitokrom P-450 dan belum banyak penelitian yang mengungkapkannya. Tujuan penelitian mengetahui pengaruh peningkatan dosis dan waktu bunga kubis dan indol terhadap enzim sitokrom P-450. 90 ekor tikus dibagi 3 kelompok. Kelompok I, sebagai kelompok kontrol 30 tikus diberi teofilin 20 mg/kg BB. Pada kelompok II dan III masing-masing 30 tikus tiap kelompok dibagi 2 diberi perlakuan senyawa indol masing-masing 1,2; 2,4; 3,6 mg/kg BB dan ekstrak bunga kubis, 100, 200, 300 g/kg BB, diberikan selama 5, 10 hari. Pada hari terakhir perlakuan diberi teofilin 20 mg/kg BB, ditetapkan kadar enzim sitokrom P-450 mikrosomal hepar metode Omura dan Sato (Snell, dan Mullock, 1987). Peningkatan kadar dan waktu pemberian bunga kubis dan indol, tidak meningkatkan kadar sitokrom P-450 hepar tikus yang diberi teofilin ($p > 0.05$). Induksi bunga kubis dan indol, tidak mempengaruhi metabolisme teofilin.

Kata kunci: Bunga kubis, sitokrom P-450, teofilin, indol, spektrometer.

Abstract

Cytochrome P-450 as a major component enzyme system in drug metabolism. Activity enzyme of cytochrome P-450 was influenced by internal and external factors. Vegetables of *Brassicaceae* such as cauli flower were often consumed in the long term, its has inductor activity of oxidation enzyme systems and conjugation reactions. Theophylline as a bronchodilator drugs have the unknown effects on hepatic microsomal enzyme, such as cytochrome P-450 and have not been many studies that tried to prove it. The purpose of this study was to prove the effects of Cauliflower and indole on level cytochrome P-450 enzyme. 90 rats were divided into 3 groups. Group I, were given Theophylline 20 mg/kg BW. In group II 30 rats were treated with indole 1,2; 2,4; 3,6 mg/kg BW, and group III 30 rats were treated with cauliflower extract respectively doses 100, 200, 300 g/kg BW. Each dose was given on 10 rats, each group were divided 2 sub-groups were treated for 5, 10 days. On the last day of treatment were given Theophylline 20 mg/kg BW. Cytochrome P-450 enzyme levels were determined by the method of Omura and Sato (Snell, and Mullock, 1987). An induction cauliflower and indole did not increased levels of hepatic cytochrome P-450. The long treatment and the increased of

administered dose did not enhanced the levels of hepatic cytochrome P-450 enzyme. cauliflower and indole contained in vegetables when consumed together with theophylline drug, would not affect the metabolism of theophylline

Key words: Cauli flower, cytochrome P-450, theophylline, indole, spectrofotometric.

Pendahuluan

Metabolisme obat di dalam tubuh dipegaruhi oleh faktor fisiologi, faktor biokimia, faktor eksternal seperti makanan atau xenobiotika yang masuk secara tidak sengaja Hasil penelitian dilaporkan terdapat bermacam bahan kimia / bahan alam yang mempunyai potensi untuk mengubah metabolisme obat.

Salah satu penyebab perubahan tersebut adalah bahan-bahan kimia yang bersifat enzim induktor. Obat dan xenobiotika mengalami metabolisme dengan dikatalisis oleh sistem enzim. Senyawa yang berperan sebagai induktor enzim mampu mengubah laju metabolisme, sehingga diperoleh metabolit yang lebih banyak atau lebih sedikit. Enzim tersebut dinamakan MFO (Mixed Function Oxidase). Komponen utama dalam sistem enzim ini adalah sitokrom P-450. Sitokrom P-450 mampu mengkatalisis berbagai reaksi oksidatif dengan berbagai macam substrat yang berbeda struktur kimianya, melalui reaksi metabolisme fase I, dan reaksi fase II dikatalisis oleh sekelompok enzim konjugasi (Indulski, and Lutz, 2000 and Akagah, *et al.*, 2008)

Salah satu senyawa yang mempunyai sifat menginduksi adalah golongan sayur-sayuran dan beberapa penelitian telah membuktikannya. Sayuran yang termasuk dalam golongan *Brassicaceae* misalnya brokoli, kubis, bunga kubis seringkali dikonsumsi dalam jangka lama. Tanaman tersebut mengandung enzim yang dapat menginduksi biotransformasi beberapa jenis obat, misalnya fenacetin, antipirin. Senyawa yang mempunyai aktivitas menginduksi adalah senyawa indol, sulforafan yang terkandung di dalam bunga kubis. Hal ini didukung penelitian yang menyebutkan bahwa sayuran golongan *Brassicaceae* selain mengandung serat yang banyak, sayuran tersebut secara alami juga dapat mengandung non-nutrien seperti indol, flavon, isotiosianat, nitrit⁽⁴⁾, yang dalam batas tertentu dianggap merupakan induktor yang kuat terhadap fungsi sistem enzim oksidase dan konjugase. Bunga kubis yang kandungan utamanya indol mampu

menginduksi system enzim pada metabolisme fase I dan isotiosianat derivat glukosida ini, diketahui mampu menginduksi enzim fase II (Indulski, and Lutz, (2000), Akagah, *et al.*, and Lee., *et al.*, 2008)

Teofilin merupakan salah satu obat pilihan yang masih digunakan secara luas sebagai obat bronkhodilator. Teofilin belum diketahui efeknya terhadap enzim mikrosomal, serta belum banyak penelitian yang berusaha mengungkap hal tersebut.

Tujuan Penelitian ini adalah mengetahui pengaruh induksi bunga kubis dan indol terhadap perubahan kadar enzim mikrosomal hepar P-450 tikus yang diberi teofilin.

Metodologi

Bahan dan alat

Bunga kubis (*Brassica oleracea var botrytis* L.) Bandungan Ambarawa Jawa Tengah. Teofilin (Konimex), CMC (Brataco), asam perkhlorat (E.Merck), Aqua bidestilata, buffer fosfat, sodium ditionit p.a (E.Merck), gas CO (PT Aneka gas). Hewan penelitian yang digunakan, tikus putih, jenis kelamin jantan, ras Wistar, umur 2.5 - 3 bulan, berat 200-300 gram, diperoleh dari LPPT UGM.

Homogenizer untuk membuat larutan fraksi mikrosomal hepar tikus, vortex mixer (Barnstead), centrifuge dingin, Spectrofotometer, pipet mikro (Soccorex, Acura 825, Swiss), pipet mikro (Soccorex, Acura 825, Swiss), sonde, alat-alat gelas.

Metode

Membuat ekstrak bunga kubis dibuat dengan macerasi dalam pelarut air dan diuapkan dengan cara penguapan dingin dengan kadar tertentu (Anonim, 1986).

Sampel 90 ekor tikus dibagi menjadi dibagi 3 kelompok secara random masing-masing 30 ekor tikus. Kelompok I merupakan kelompok kontrol diberi perlakuan teofilin. Pada kelompok II, 30 tikus diberi perlakuan senyawa indol dengan dosis yang divariasasi (1,2; 2,4; 3,6 mg/kg BB). Masing-masing dosis diberikan pada 10 ekor tikus, dibagi 2 sub kelompok masing-masing 5 ekor dan masing-masing sub kelompok diperlakukan selama 5, 10 hari. Kelompok III, 30 ekor tikus diberi ekstrak bunga kubis dengan dosis (100, 200, 300 g/kg BB), masing-masing kelompok yang terdiri dari 10 ekor tikus, dibagi 2 sub kelompok masing-masing 5 ekor diberikan selama 5, dan 10 hari.

Kemudian pada hari-hari terakhir perlakuan tersebut, masing-masing diberi teofilin 20 mg/kg BB, selanjutnya masing-masing kelompok tikus difixasi diambil organ heparnya untuk dibuat homogenat heparnya untuk ditetapkan kadar protein penetapan kadar protein total hepar menggunakan metode Biuret dari BioRad pada λ 595 nm. dan kadar enzim sitokrom P-450 mikrosomal hepar dengan metode Omura dan Sato (Snell, dan Mullock,1987).

Hasil dan Pembahasan

Pada penetapan kadar enzim Sitokrom P-450 mikrosomal hepar, dilakukan beberapa tahap. Sebagai langkah awal ditetapkan waktu stabil. Mengingat pada penelitian ini menyangkut interaksi obat dan ada peran reaksi kimia, terutama dengan cuplikan hayati sangat terpengaruh stabilitasnya dengan hasil yang diharapkan, pada pengukuran waktu stabil, data yang diperoleh kestabilan penelitian sampai pada menit ke 20, dengan serapan yang dihasilkan tetap, sehingga masih dapat dikatakan stabil. Serapan maksimum diperoleh pada panjang gelombang 595 nm, penetapan kadar protein hepar digunakan serapan pada 595 nm. Perhitungan kadar protein total hepar dihitung berdasarkan hasil regresi linier yang dihasilkan sebagai kurva baku.

Hasil penetapan kadar protein total hepar dapat dilihat pada tabel I dan II. Pada pemberian bunga kubis 5 hari akan terjadi peningkatan kadar protein, tapi senyawa indol yang diberikan akan memberikan hasil yang sebaliknya. Seperti terlihat pada tabel 1.

Pada tabel II pemberian lebih lama 10 hari bunga kubis dan indol akan menurunkan kadar protein yang diperoleh, dibanding dengan tanpa perlakuan.

Hasil yang diperoleh kadar protein hepar total yang dihasilkan rata-rata pada tikus yang diberi teofilin saja, lebih rendah dibanding dengan kadar protein yang dihasilkan dari tikus yang diberi perlakuan indol maupun ekstrak bunga kubis. Namun pada pemberian bunga kubis, kadar protein hepar yang dihasilkan lebih tinggi dibanding pemberian indol. Bunga kubis merupakan bahan alam sayuran yang mengandung senyawa lain selain indol, sulforafan, iberin, vitamin dan mineral, senyawa tersebut mampu sebagai senyawa penyeimbang yang berperan sebagai anti oksidan alami,

sehingga kadar protei hepar lebih tinggi dibanding pemberian indol murni. Hal ini dapat dimengerti protein yang terkandung dalam bunga kubis cukup tinggi 1.98 gram/100gram, protein ini terdiri dari beberapa asam amino yang berpotensi membentuk anti bodi dan menjaga sel-sel hepar dalam keadaan tetap berregenerasi, sebagaimana fungsinya, mengingat hepar merupakan organ utama yang mudah melakukan regenerasi sel⁽⁷⁾.

Hasil penetapan kadar sitokrom P-450 yang dipengaruhi pemberian bunga kubis dan senyawa indol dapat dilihat dalam tabel III, IV. dan gambar 1, 2.

Dari tabel 3, terlihat pada kelompok teofilin, dengan kadar sitokrom P-450 terlihat tidak memberikan perubahan. Pada kelompok teofilin-indol terjadi peningkatan kadar sitokrom P-450 hepar dengan bertambahnya dosis indol yang diberikan dari 1,2 mg/kg BB sampai 3,6 mg/kg BB, demikian pula dengan kelompok teofilin-bunga kubis Kubis 100 sampai 300 mg/kg BB, terjadi peningkatan kadar sitokrom P-450 yang dihasilkan. Pada gambar 1, mencerminkan ada pengaruh indol dan bunga kubis yang diberikan dengan peningkatan dosis.

Pada perlakuan selama 10 hari pengaruh bunga kubis dan indol memberikan hasil seperti pada tabel IV dan gambar 2. Hasil pada tabel 4, pada kelompok teofilin, kadar sitokrom P-450 masih sebanding dengan perlakuan 5 hari. Pada kelompok teofilin-indol dengan bertambahnya dosis indol yang diberikan dari 1,2 mg/kg BB sampai 3,6 mg/kg BB, akan meningkatkan kadar sitokrom P-450, yang secara laboratoris hasilnya lebih tinggi dibanding perlakuan pada kelompok teofilin-indol pada perlakuan 5 hari. Tetapi lebih rendah dibanding perlakuan kelompok teofilin-bunga kubis.

Dari tabel III dan IV terlihat bahwa kadar sitokrom P-450 mikrosomal hepar, terlihat dengan peningkatan dosis indol 1,2 mg/kg BB sampai 3,6 mg/kg BB dan ekstrak bunga kubis yang diberikan dari kadar 100 g/kg BB sampai 300 g/kg BB, dengan meningkatnya lama pemberian 5 hari sampai 10 hari, pada umumnya tidak meningkatkan kadar sitokrom P-450 hepar.

Tabel I. Kadar Protein Hepar rata-rata (Mean \pm SD)(mgram%). Pada 5 hari perlakuan

Kelompok Perlakuan	Dosis (mg/Kg BB)	Kadar protein(mgram%)(Mean \pm SD)
I (Teo)	20	6.58 \pm 1.05
	20	6.73 \pm 1.93
	20	6.62 \pm 2.01
II (Teo+Indol)	20 + 1,2	14.68 \pm 0.60
	20 + 2,4	11.47 \pm 0.96
	20 + 3,6	6.60 \pm 0.86
III (Teo+BK)	20 + 100	8.94 \pm 0.67
	20 + 200	11.58 \pm 3.50
	20 + 300	12.58 \pm 0.15

Keterangan : Kel I : Teofilin 20 mg/kg BB/1x.

Kel II : Teofilin 20 mg/kg BB/1x + Indol (1,2 sampai 3,6 mg/kg BB)

Kel III : Teofilin 20 mg/kg BB/1x + Bunga Kubis (100 sampai 300 g/kg BB)

Tabel II. Kadar Protein Hepar rata-rata (Mean \pm SD)(mgram%). Pada 10 hari Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Dosis (mg/Kg BB)	Kadar protein (mgram%)(Mean \pm SD)
I (Teo)	20	6.96 \pm 1.16
	20	6.17 \pm 1.20
	20	6.91 \pm 1.40
II (Teo+Indol)	20 + 1,2	9.37 \pm 3.35
	20 + 2,4	8.60 \pm 2.84
	20 + 3,6	5.55 \pm 6.42
III (Teo+BK)	20 + 100	11.14 \pm 0.57
	20 + 200	8.87 \pm 0.45
	20 + 300	7.21 \pm 0.58

Keterangan : Kel I : Teofilin 20 mg/kg BB/1x.

Kel II : Teofilin 20 mg/kg BB/1x + Indol (1,2 sampai 3,6 mg/kg BB)

Kel III : Teofilin 20 mg/kg BB/1x + Bunga Kubis (100 sampai 300 g/kg BB)

Hal ini sesuai dengan pernyataan adanya peningkatan kadar sitokrom P-450, akan sebanding dengan peningkatan dosis induktor yang diberikan dan waktu pemberian yang dilakukan karena pada dasarnya : Sitokrom P-450 memiliki selektivitas substrat yang lebar. Hal ini disebabkan oleh banyak macam isoenzim (isozim) sitokrom tersebut, yang satu dengan yang lainnya berbeda dalam struktur rantai polipeptida dan memiliki kekhasan reaksi yang dikatalisis⁽⁸⁾. Isozim yang berperan pada penelitian ini adalah CYP1A2 karena isozim ini berperan pada metabolisme teofilin teofilin Nebert et al., 2002 and Oscarson, et al., 2003. Menurut Hallstrom, et al, 2010) aktivitas isozim CYP1A2 sangat dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan (Hallstrom et al., 2010).

Dan kelompok dari isozim tersebut CYP1A2*1F telah diteliti bukan merupakan fenotipe yang bersifat “pemetabolisme cepat”⁽¹²⁾. Mengingat CYP1A2 merupakan isozim dari sistem enzim sitokrom P-450 hepar, dapat dimengerti perubahan lingkungan yang diberikan juga akan mempengaruhi aktivitas sitokrom P450 hepar. CYP1A2 telah diketahui dapat diinduksi oleh sayuran golongan *Brassicaceae* seperti bunga kubis, (Murray, et al., 2001).

Bunga kubis mengandung isotiosianat, Isotiosianat yang terdapat dalam bunga kubis akan menginduksi metabolisme fase I mengkatalisis pada sitokrom CYP1A2 pada reaksi oksidasi teofilin. Sehingga kadar enzim sitokrom P-450 hepar pada kelompok tikus

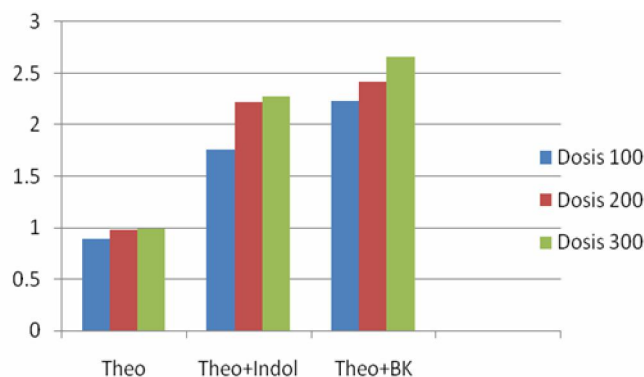
Tabel III. Kadar Sitokrom P-450 rerata (Mean \pm SD (nanomol/mg protein mikrosomal hepar) Tikus Diberi Perlakuan Selama 5 Hari

Kelompok Perlakuan	Dosis (mg/kgBB)	Kadar sitokrom P-450 (nanomol/mg protein)(Mean \pm SD)
I (Teo)	20	0.89 \pm 0.02
	20	0.98 \pm 0.01
	20	0.99 \pm 0.15
II (Teo+Indol)	20 + 1,2	1.76 \pm 0.05
	20 + 2,4	2.22 \pm 0.02
	20 + 3,6	2.27 \pm 0.11
	20 + 100	2.23 \pm 0.02
III (Teo+BK)	20 + 200	2.42 \pm 0.10
	20 + 300	2.66 \pm 0.15

Keterangan : Kel I : Teofilin 20 mg/kg BB/1x.

Kel II : Teofilin 20 mg/kg BB/1x + Indol (1,2 sampai 3,6 mg/kg BB)

Kel III : Teofilin 20 mg/kg BB/1x + Bunga Kubis (100 sampai 300 g/kg BB)



Gambar 1. Histogram Kadar Sitokrom P-450 rerata (Mean \pm SD) (nanomol/mg protein mikrosomal hepar) Tikus Diberi Perlakuan Selama 5 Hari

yang diberi bunga kubis dengan kadar rendah 100 g/kg BB, akan lebih rendah dibanding dengan kadar enzim sitokrom P-450 kelompok tikus yang hanya diberi bunga kubis dengan kadar 200 g/kg BB, bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi teofilin saja.

Pada pemberian bunga kubis, kadar sitokrom P-450 yang dihasilkan lebih rendah dibanding pada pemberian indol. Bunga kubis merupakan bahan alam sayuran yang mengandung senyawa anti oksidan seperti indol, sulforafan, vitamin dan mineral, senyawa tersebut mampu berperan sebagai anti oksidan alami, sehingga kadar sitokrom P-450 hepar dalam kelompok bunga kubis lebih rendah

dibanding pemberian indol murni. Hal ini didukung beberapa penelitian sebelumnya, bahwa adanya senyawa anti oksidan mampu sebagai penghambat kerja enzim-enzim mikrosomal hepar khususnya sitokrom P-450 (Guengerich, 2001). Kenyataannya pemberian dosis indol sampai 3,6 mg/kg BB dan bunga kubis sampai dosis 300 g/kg BB selama 10 hari, kadar sitokrom P-450 hepar tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P > 0.05$).

Selain itu indol dan sulforafan yang terdapat dalam bunga kubis, merupakan senyawa yang mempunyai sifat sebagai induktor, tidak hanya menginduksi enzim sitokrom P-450 saja, tetapi juga mampu menginduksi kelompok enzim konjugase⁽⁵⁾.

Tabel 4. Kadar Sitokrom P-450 rerata (Mean \pm SD) (nanomol/mg protein mikrosomal hepar) Tikus Diberi Perlakuan Selama 10 Hari.

Kelompok Perlakuan	Dosis (mg/kgBB)	Kadar sitokrom P-450 (nanomol/mgprotein) (Mean \pm SD)
I (Teo)	20	0.99 \pm 0.03
	20	1.00 \pm 0.04
	20	1.02 \pm 0.15
	20 + 1,2	2.26 \pm 0.01
II (Teo+Indol)	20 + 2,4	2.36 \pm 0.10
	20 + 3,6	2.77 \pm 0.14
	20 + 100	2.51 \pm 0.09
	20 + 200	2.62 \pm 0.05
III (Teo+BK)	20 + 200	2.62 \pm 0.05
	20 + 300	2.66 \pm 0.18

Keterangan : Kel I : Teofilin 20 mg/kg BB/1x.

Kel II : Teofilin 20 mg/kg BB/1x + Indol (1,2 sampai 3,6 mg/kg BB)

Kel III : Teofilin 20 mg/kg BB/1x + Bunga Kubis (100 sampai 300 g/kgBB)

Hal ini didukung penelitian yang sama menggunakan lycopene selama 14 hari, tidak memberikan perubahan enzim sitokrom P-450 hepar (Louisa, et al., 2004). Berbeda pada penelitian sebelumnya terhadap kurkumin, (Donatus, 1994), *echinaceae* yang meningkatkan kadar sitokrom P-450 mikrosomal hepar (Gorski, et al., 2004).

Bunga kubis mengandung sulforafan dalam penelitian ini akan menginduksi enzim

metabolisme fase II lebih besar, sehingga produk enzim fase I tidak akan terlalu meningkat, selain itu bunga kubis mengandung anti oksidan kompleks yang mampu menekan pembentukan sitokrom P-450 hepar (Indulski, and Lutz, (2000), Akagah, et al., and Lee., et al., 2008 and Flockhart, et al., (2007)).

DAFTAR PUSTAKA

- Snell, K and Mullock, B, (editors) 1987, Biochemical toxicology, A Practical Approach IRL Press, Oxford Washington DC.
- Indulski, JA and Lutz, W. 2000. *Metabolic genotype in relation to individual susceptibility to environmental carcinogenesis*. Int Arch Occup Environ Health 73:71–85.
- Akagah B, Lormier A.T, Fournet A, Figadere B, 2008., Oxidation of antiparasitic 2- substituted quinolones using metalloporphyrin catalysts : scale-up of a biomimetic reaction for metabolite production of drug candidates. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 6. (24) : 4494-7.
- Dalimartha, S. 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid II. Jakarta : Trubus Agriwidya
- Lee S-A., Fowke J H., Lu W., Ye C., Zheng Y., Cai Q., Gu K., Gao y-T., Shu X-O., Zheng W; 2008; *American Journal of Clinical Nutrition*, March, vol. 87, No 3, 753-760.
- Anonim, 1986, *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Dirjen Pengawasan Obat Dan Makanan, Jakarta.
- Anonim, (www.asiamaya.com, 2009).
- Guengerich, F.P. 2005 Human cytochrome P450 enzymes. In *Cytochrome P450: Structure Mechanism, and Biochemistry*, 3rd ed.(Ortiz de Montellano, P. R., Ed.) pp 377–530, Kluwer Academic/Plenum Press, New York.
- Oscarson M, Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Nebert DW, 2003. *Human cytochrome P450 (CYP) alleles* (web site) <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>

- Nebert DW, & Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*; 2002, 360:1155–1162.
- Hallstrom H, Melhus, H, Glynn, A, Lind, L, Sylvanen, AC and Michaelsson, K, Coffee consumption and CYP1A2 genotype in relation to bone mineral density of the proximal femur in elderly men and women : a cohort study, *Nutrition & Metabolism*, 2010, 7,(1) : 12.
- Perera, V, *CYP1A2*F is not a “rapid metabolizer” phenotype*. Faculty of Pharmacy, The University of Sydney. (2011-06-21 17:55)
- Murray,S. A.O.A.,Odupitan, B. P.,Murray, A.R.,Boobis and Edwards,R.J, 2001; *Inhibition of human CYP1A2 activity in vitro by methylxanthines : potent competitive inhibition by 8-phenyltheophylline* Vol. 31, No. 3, 135-151
- Guengerich, F. P. 2001 Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 14, 611–650.
- Louisa, M., Suyatna, F.D., Setiawati, A., Jusman, S.W.A., 2009., The Effect of Lycopene on total cytochrome P-450, CYP1A2 and CYP2E1, *Med.J.Indones.*, Flockhart, (2007) : 233-8., vol.Flockhart, (2007), No.4, Oktober-Desember 2009.
- Donatus, I.A., 1994. Antaraksi kurkumin dengan parasetamol. Kajian terhadap aspekfarmakologi dan toksikologi perubahan hayati parasetamol. *Desertasi S3* Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Gorski JC, Huang S-M, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, Desai M, Miller M and Hall SD. 2004._ The effect of echinacea on cytochrome P-450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*, 75:89-100,
- Flockhart DA. 2007. Drug Interactions: Cytochrome P450 *Drug Interaction* Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table>. Asp. Accessed [date].

Endang Sri Sunarsih

Bagian Farmasi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

E-mail: endss2007@yahoo.co.id