

## Pengaruh Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap Struktur Mikroanatomi Hepar dan Kadar Glutamat Piruvat Transaminase Serum Mencit (*Mus musculus*) yang Terpapar Diazinon

*The effect of leaves extract of Sambiloto (Andrographis paniculata) on microanatomic structure of liver and serum glutamate pyruvate transaminase level of mice (Mus musculus) exposed to diazinon*

TRI WULANDARI, MARTI HARINI<sup>♥</sup>, SHANTI LISTYAWATI

Jurusan Biologi FMIPA Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta 57126.

Diterima: 27 Desember 2005. Disetujui: 2 Pebruari 2006.

### ABSTRACT

Diazinon is a pesticide which is often using by farmer to kill insect as the enemy of the plant. The over using of pesticide may result in the remaining of diazinon residue in farming product. This residue can cause the damage of body tissue, especially liver. The aim of research were to find out the effect of leaves *sambiloto* (*Andrographis paniculata* Ness.) extract on microanatomic structure of liver and serum glutamate pyruvate transaminase (GPT) level of mice (*Mus musculus* L.) exposed to diazinon. The research used Complete Random Design with five treatments. The treatment of each group were using CMC 1% (placebo control), diazinon solution 40 mg/Kg BW (negative ontrol) and the leaves *sambiloto* extract 12,6; 25,2 and 37,8 mg /kg BW. Diazinon solution was given within 10 days and continued with extract of *sambiloto* leaves also within 10 days. Parameter observed was the microanatomic structure of liver and serum GPT level. The data was analyzed of Analysis of Varians (Anova) and continued with DMRT at significance 5%. The result of the research showed that the giving of the extract of *sambiloto* leaves in some dose variation degree is significantly influential to repair the microanatomic structure of liver and to decrease the serum GPT level was 37,8 mg/Kg BW.

---

<sup>♥</sup> Alamat korespondensi:  
Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta 57126  
Tel. & Fax.: +62-271-663375.  
e-mail: biology@mipa.uns.ac.id

**Keywords:** diazinon, microanatomic structure of liver, serum GPT, *sambiloto*, mice.

### PENDAHULUAN

Diazinon merupakan pestisida golongan organofosfat yang telah dilarang penggunaannya sejak 1 Mei 1997 (Ngabekti dan Isnaeni, 2000). Pelarangan ini karena diazinon menghambat enzim kolinesterase yang berfungsi dalam transmisi sistem saraf. Pada makhluk hidup, penghambatan enzim kolinesterase dapat mengaki-

batkan terhambatnya penghantaran impuls sehingga mengakibatkan salivasi yang berlebihan, diare, kejang-kejang, kelumpuhan dan berakhir dengan kematian (Garner, 1961; Cassaret dan Doull, 1975).

Penelitian yang dilakukan oleh Ngabekti (1998), menunjukkan bahwa masih ditemukannya residu diazinon pada sayuran kubis, selada, dan tomat di pasar di Kota Semarang sebesar 6,9

$\times 10^{-3}$  –  $5,91 \times 10^{-2}$  ppm. Jumlah residu ini masih di bawah batas maksimal residu (BMR) sebesar  $7,5 \times 10^{-2}$  ppm (Ngabekti dan Isnaeni, 2000). Namun, paparan residu pestisida dalam produk pertanian tetap harus diwaspadai karena efek negatif yang ditimbulkannya.

Hepar merupakan organ target utama senyawa xenobiotik yang masuk ke dalam tubuh. Hal ini disebabkan hepar organ utama yang bertanggung jawab mendetoksifikasi senyawa tersebut dari tubuh. Pada tikus, pemberian diazinon 40, 50, dan 60 mg/Kg BB selama 5 hari terbukti menyebabkan kongesti, piknosis, dan nekrosis (Ngabekti dan Isnaeni, 2000).

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) telah lama digunakan secara empiris untuk mengobati penyakit hepar. Penelitian terdahulu telah meneliti pengaruh sambiloto pada hewan yang diinduksi  $\text{CCl}_4$  dan heksaklorosiklon. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sambiloto terhadap kerusakan hepar yang terpapar diazinon.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Bahan yang digunakan adalah: mencit jantan galur Swiss sebanyak 20 mencit, daun sambiloto, diazinon, etanol 95%, CMC, kloroform, formalin 10%, garam fisiologis, alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, 96%), toluol, xylol, meyera albumin, canada balsam, parafin, pewarna *Hematoxylin-Eosin*, akuades dan GPT kit kualitas pro analisis dari Dyasis Germany.

### Cara kerja

**Pembuatan Ekstrak.** Pembuatan ekstrak dilakukan dengan cara maserasi serbuk daun, yang diperoleh dari pemblenderan, dengan larutan etanol 95 % selama 24 jam. Setelah itu disaring menggunakan kertas saring, kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu maksimal  $60^{\circ}\text{C}$ . Ekstrak lembek yang diperoleh dari proses ini kemudian dikeringkan dalam desikator hingga diperoleh ekstrak kering. Ekstrak kering ini kemudian digunakan untuk perlakuan kepada hewan uji (Yulinah, 2001).

**Penentuan Dosis dan Pembuatan Larutan Percobaan.** Dosis EDS yang diberikan dalam penelitian ini berdasarkan penelitian Rana dan Avadhoot (1991) yang dimodifikasi, yaitu 12,6; 25,2 dan 37,8 mg/Kg BB. Dosis diazinon yang diberikan berdasarkan penelitian Ngabekti (2000) yaitu, 40 mg/Kg BB. Larutan CMC 1% diperoleh

dengan cara melarutkan 1 gram CMC dalam akuades sampai mengembang dan digerus hingga homogen, kemudian ditambahkan akuades sampai volume total 100 ml. Larutan CMC 1% digunakan sebagai kontrol plasebo dan pelarut EDS.

**Pengelompokan Hewan Percobaan.** Kelompok I (kontrol plasebo) diberikan larutan CMC 1%, kelompok II (kontrol negatif) diberikan diazinon 40 mg/Kg BB, kelompok III, IV dan V diberikan diazinon 40 mg/Kg BB dilanjutkan ekstrak daun sambiloto (EDS) masing-masing 12,6; 25,2 dan 37,8 mg/Kg BB.

**Pengambilan Serum Darah dan Organ Hepar.** Pengambilan serum darah dan organ hepar untuk semua kelompok perlakuan dilakukan satu hari setelah hari terakhir perlakuan. Hewan uji dipuaskan terlebih dahulu sebelum diambil darahnya dari vena supraorbitalis. Darah yang diperoleh ditampung dalam tabung effendorf kemudian disentrifuge dengan kecepatan 10.000 rpm selama 15 menit hingga diperoleh cairan bening kekuningan yang terpisah dengan plasma darah. Hepar diambil dengan cara mencit dikorbakan, kemudian dibedah di bagian ventral untuk mengambil organ heparnya.

**Pembuatan Preparat Mikroanatomi Hepar dan Analisis Kadar Glutamat Transaminase (GPT) Serum.** Pembuatan preparat mikroanatomi hepar dilakukan dengan metode parafin dan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*, sedangkan analisis kadar GPT serum menggunakan seperangkat tes GPT kit (Dyasis Germany).

### Analisis data

Data yang diperoleh dari pengamatan preparat struktur mikroanatomi hepar dianalisis secara deskriptif kemudian diklasifikasikan menurut Metode Mitchel (Gufron, 2001). Data yang diperoleh dari pengukuran kadar GPT serum dianalisis secara statistik menggunakan analisis of varian (Anava) yang dilanjutkan dengan uji DMRT (*Duncan's Multiple Range Test*) pada taraf signifikansi 5%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Struktur Mikroanatomi Hepar

Hasil pengamatan preparat mikroanatomi diklasifikasikan tingkat kerusakan hepatositnya menurut metode Mitcel (Gufron, 2001) dan disajikan pada Tabel 2. Dari tabel 2, maka dapat diketahui terjadi kerusakan pada struktur mikroanatomi hepar setelah pemberian larutan

diazinon 40 mg/Kg BB (kelompok II). Kerusakan hepatosit mencakup degenerasi hidropik dan degenerasi lemak sebesar 75% dalam satu bidang pandang, inti piknotik sebesar 75% dalam satu bidang pandang dan karyoreksis dan karyolisis sebesar 50% dalam satu bidang pandang. Sinusoid mengalami dilatasi, sedangkan vena sentralis mengalami konstiksi.

Pemberian EDS diketahui memberikan gambaran struktur mikroanatomi hepar yang mengalami perbaikan. Pada kelompok III, hepar masih mengalami kerusakan sama seperti pada kelompok II, hanya saja tidak terjadi perubahan struktur pada sinusoid dan vena sentralis. Degenerasi lemak dan inti piknotik pada kelompok ini juga mengalami penurunan dibandingkan pada kelompok II, yaitu sebesar 50% dan 25% dalam satu bidang pandang.

Pemberian dosis EDS yang semakin tinggi memberikan gambaran struktur mikroanatomi

yang semakin baik. Hal ini ditunjukkan oleh gambaran mikroanatomi hepar pada kelompok IV dan V. Kelompok IV mengalami kerusakan yang semakin kecil dari jenis maupun persentase kerusakannya dalam satu bidang pandang, yaitu degenerasi hidropik sebesar 50% dan karyoreksis serta karyolisis sebesar 25%, sedangkan pada kelompok V hepar hanya mengalami degenerasi hidropik sebesar 25% dalam satu bidang pandang. Foto mikroskop perubahan sel hepar ditunjukkan oleh Gambar 1-5.

Pengamatan preparat mikroanatomi hepar menunjukkan hepar yang terpapar diazinon mengalami perubahan struktur mikroanatomi. Perubahan itu meliputi dilatasi sinusoid, konstiksi vena sentralis, degenerasi hidropik, degenerasi lemak, inti piknotik, karyoreksis, dan karyolisis.

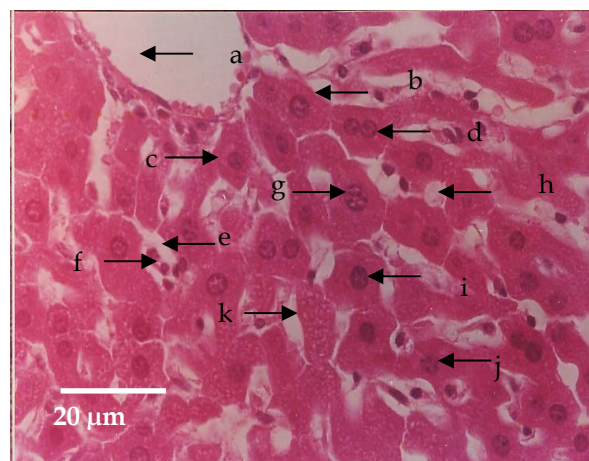
**Tabel 2.** Hasil pengamatan struktur mikroanatomi hepar mencit setelah pemberian masing-masing perlakuan percobaan.

| Perlakuan | Degenerasi hidropik | Degenerasi lemak | Hepatosit Inti piknotik | Karyoreksis | Karyolisis | Sinusoid | Vena sentralis |
|-----------|---------------------|------------------|-------------------------|-------------|------------|----------|----------------|
| I         | -                   | -                | -                       | -           | -          | -        | -              |
| II        | +++                 | +++              | +++                     | ++          | ++         | Dilatasi | Konstriksi     |
| III       | +++                 | ++               | +                       | ++          | ++         | -        | -              |
| IV        | ++                  | -                | -                       | +           | +          | -        | -              |
| V         | +                   | -                | -                       | -           | -          | -        | -              |

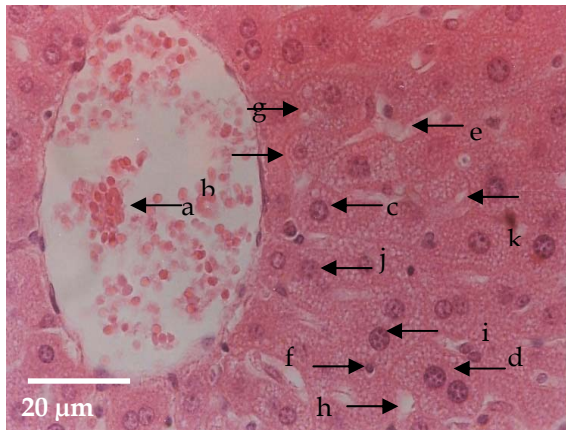
Keterangan: - : tidak ada kerusakan/normal, + : Kerusakan hepatosit mencapai 25% dalam satu bidang pandang, ++ : Kerusakan hepatosit mencapai 50% dalam satu bidang pandang, +++: Kerusakan hepatosit mencapai 75% dalam satu bidang pandang.



**Gambar 1.** Struktur mikroanatomi hepar mencit setelah pemberian larutan CMC 1%. Perbesaran: 400 x. Keterangan: a. vena sentralis b. hepatosit normal c. inti hepatosit d. hepatosit binukleat e. sinusoid f. sel Kupffer.



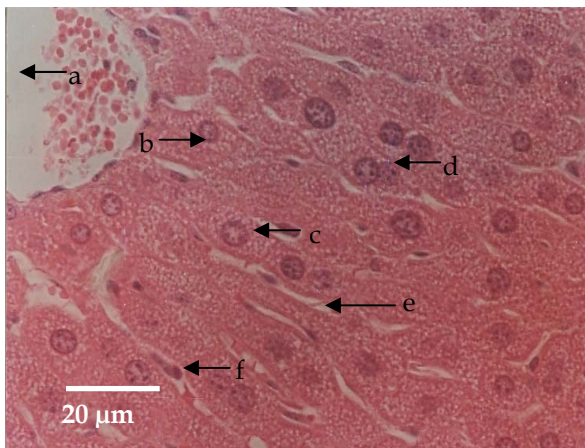
**Gambar 2.** Struktur mikroanatomi hepar mencit setelah pemberian larutan diazinon 40 mg/Kg BB. Perbesaran: 400 x. Keterangan: a. vena sentralis b. Hepatosit normal c. Inti hepatosit d. Hepatosit binukleat. e. Sinusoid f. sel Kupffer g. degenerasi hidropik h. degenerasi Lemak i. Inti piknotik j. Karyoreksis k. Karyolisis.



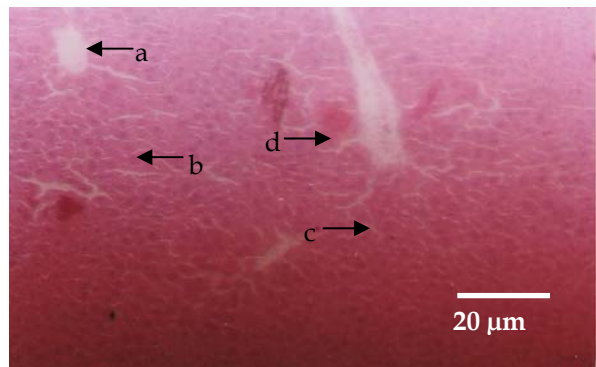
**Gambar 3.** Struktur mikroanatomi hepar mencit setelah pemberian larutan diazinon 40 mg/Kg BB dilanjutkan EDS 12,6 mg/Kg BB. Perbesaran: 400 x. Pewarnaan: HE. Keterangan: a. vena sentralis b. Hepatosit normal c. Inti hepatosit d. Hepatosit binukleat e. Sinusoid f. sel Kupffer g. degenerasi hidropik h. degenerasi Lemak i. Inti piknotik j. Karyoreksis k. Karyolisis.



**Gambar 4.** Struktur mikroanatomi hepar mencit setelah pemberian larutan diazinon 40 mg/Kg BB dilanjutkan EDS 25,2 mg/Kg BB. Perbesaran: 400 x. Pewarnaan: HE. Keterangan: a. vena sentralis b. Hepatosit normal c. Inti hepatosit d. Hepatosit binukleat, e. Sinusoid.



**Gambar 5.** Struktur mikroanatomi hepar mencit setelah pemberian larutan diazinon 40 mg/KgBB dilanjutkan EDS 37,8 mg/Kg BB. Perbesaran: 400 x. Pewarnaan: HE. Keterangan: a. vena sentralis b. Hepatosit normal c. Inti hepatosit d. Hepatosit binukleat e. Sinusoid f. sel Kupffer.



**Gambar 6.** Struktur mikroanatomi hepar mencit setelah pemberian larutan diazinon 40 mg/Kg BB. Perbesaran: 100 x. Keterangan: vena sentralis yang mengalami konstiksi b. hepatosit c. sinusoid d. kongesti.

Dilatasi sinusoid menurut Ressang (1984), dapat terjadi karena adanya desakan pada dindingnya akibat terjadinya pembendungan pada vena oleh zat toksik. Pembendungan vena biasanya dimulai dari vena sentralis (ditunjukkan dengan kondisi vena sentralis yang mengalami konstiksi) lalu ke bagian tengah lobulus hepar. Penyebab lain terjadinya dilatasi sinusoid mungkin disebabkan terjadinya degenerasi lemak yang parah sehingga terbentuk vakuola lemak secara merata. Vakuola lemak ini menimbulkan banyak ruang kosong, sehingga jarak antar sinusoid menjadi lebih lebar (dilatasi) dibandingkan sinusoid pada kelompok kontrol

(normal).

Degenerasi hidropik terjadi karena hidrasi ion natrium akibat permeabilitas dinding sel yang terganggu akibat mekanisme toksisitas senyawa xenobiotik. Selain itu, terjadi gangguan pada metabolisme energi di dalam sel, terutama mekanisme transpor aktif pada  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-ase. Akibatnya hepatosit tidak mampu memompa ion natrium ke luar dari sel. Jumlah ion natrium dalam sel yang berlebihan menyebabkan influks air yang hebat sehingga sebagian organel sitoplasma seperti RE dapat diubah menjadi kantong-kantong berisi air (Price dan Wilson, 1984).

Degenerasi lemak yang parah akan terbentuk vakuola lemak dalam sel sehingga mendesak inti sel ke arah tepi. Degenerasi lemak dapat terjadi karena terganggunya metabolisme lemak, seperti adanya gangguan terhadap fungsi mitokondria, hipoksia yang menghambat oksidasi asam lemak yang masuk ke dalam sel atau dapat pula disebabkan malnutrisi protein sehingga mengganggu sintesis *lipid acceptor protein* yang membawa lipid keluar dari sel. Jika degenerasi lemak terus berlangsung, maka hepatosit dapat mengalami nekrosis (Sudiono dkk., 2003).

Menurut Zimmerman dalam Cassaret dan Doull (1975) zat toksik seperti karbon tetra-klorida dan fosfat dapat menyebabkan gangguan pada fungsi beberapa organel sel seperti pada mitokondria, retikulum endoplasma, dan lisosom. Fungsi mitokondria dalam mekanisme selular tubuh salah satunya adalah dalam metabolisme lemak. Gangguan pada fungsi mitokondria akan menyebabkan sintesis dan sekresi lemak tidak seimbang akibatnya lemak akan terakumulasi dalam sel parenkim hepar. Diazinon yang termasuk golongan pestisida organofosfat diduga dapat menyebabkan degenerasi lemak dengan cara mengganggu fungsi mitokondria.

Karyoreksis pada gambar 2 ditandai dengan penghancuran inti dengan meninggalkan pecahan-pecahan yang tersebar di dalam sel, sedangkan pada karyolisis inti menjadi hilang sehingga pada gambar tampak sebagai sel yang kosong. Terganggunya fungsi sel oleh zat xenobiotik menyebabkan pecahnya lisosom sehingga mengeluarkan enzim hidrolitik ke dalam sel. Enzim ini kemudian melarutkan kromatin sehingga menyebabkan karyolisis.

Foto mikroskop struktur mikroanatomi yang menggambarkan terjadinya konstiksi vena sentralis dan kongesti hepatosit diunjukkan pada Gambar 6.

#### Kadar GPT Serum

Pengukuran kadar GPT serum mencit dilakukan pada hari terakhir perlakuan untuk masing-masing kelompok perlakuan percobaan. Data rata-rata kadar GPT serum mencit yang diperoleh disajikan dalam Tabel 3. Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa rata-rata kadar GPT serum mencit masing-masing kelompok perlakuan berbeda nyata. Kelompok kontrol plasebo memiliki kadar GPT serum sebesar 22,3025 IU/l, kelompok perlakuan yang diberikan diazinon 40 mg/Kg BB sebesar 31,8625 dan kelompok perlakuan EDS berturut-turut sebesar 26,2525; 24,2025 dan 22,2525 IU/l.

**Tabel 3.** Rata-rata kadar GPT serum mencit (*Mus musculus* L.) setelah pemberian masing-masing perlakuan percobaan.

| Kelompok Perlakuan | Kadar GPT serum (IU/l) |
|--------------------|------------------------|
| I                  | 22,3025 <sup>a</sup>   |
| II                 | 31,8625 <sup>b</sup>   |
| III                | 26,2525 <sup>c</sup>   |
| IV                 | 24,2025 <sup>d</sup>   |
| V                  | 22,2525 <sup>a</sup>   |

Keterangan: angka yang diikuti huruf superscript yang sama dalam satu kolom menunjukkan antar perlakuan tidak berbeda nyata.

Kelompok perlakuan yang diberikan larutan diazinon 40 mg/Kg BB memiliki kadar GPT serum paling tinggi, yaitu sebesar 31,8625 IU/l. Widmann (1994) yang menyatakan bahwa peningkatan kadar GPT serum dapat digunakan sebagai alat diagnostik dalam menentukan kerusakan hepar secara umum. Kenaikan kadar enzim GPT dalam serum disebabkan oleh sel-sel yang mengandung enzim ini mengalami nekrosis atau hancur. Enzim yang dikeluarkan sel kemudian masuk ke dalam peredaran darah (Noer, 2002).

Peningkatan kadar GPT serum disebabkan pengaruh diazinon. Masuknya diazinon melalui jalur saluran pencernaan akan bermuara pada vena porta yang ada pada hepar. Dalam hepar diazinon mengalami bioaktivasi menjadi metabolit yang reaktif. Pemberian diazinon selama sepuluh hari menyebabkan akumulasi kandungan senyawa xenobiotik ini didalam sel sehingga sel tidak mampu lagi mendetoksifikasinya. Akibatnya hepar mengalami kerusakan atau nekrosis dan mengeluarkan kandungan enzimnya ke peredaran darah.

Pemberian EDS selama sepuluh hari mampu menurunkan kadar GPT serum mencit yang telah terpapar diazinon. Perlakuan EDS pada berbagai dosis, menunjukkan penurunan kadar GPT serum yang sebanding dengan kenaikan dosis. Semakin besar dosis EDS yang diberikan maka penurunan kadar GPT serum semakin mendekati kelompok normal. Dosis yang paling efektif menurunkan kadar GPT serum adalah dosis 37,8 mg/Kg BB.

Trivedi and Rawal (2000) telah melakukan penelitian mengenai pengaruh sambiloto terhadap mencit yang diinduksi heksaklorosiklon (BHC). Hasil penelitian menunjukkan, pemberian sambiloto dapat menurunkan kadar enzim alanin aminotransferase (ALT), aspartat

aminotransferase (AST), alkali fosfatase dan peroksidasi lipid akibat toksisitas BHC. Penurunan kadar enzim dan peroksidasi lipid setelah pemberian sambiloto diduga karena meningkatnya kadar glutatone.

Glutathione berperan penting dalam detoksifikasi senyawa xenobiotik yang masuk ke dalam tubuh. Kongshvan (1995) menyatakan bahwa glutathione mendetoksifikasi senyawa xenobiotik melalui 2 cara, yaitu sebagai antioksidan yang melindungi sel dari serangan radikal bebas dan sebagai senyawa yang mengkonjugasi senyawa xenobiotik agar lebih larut dalam air sehingga mudah diekresikan melalui urin atau empedu.

Berdasarkan penelitian ini, Trivedi and Rawal (2000) menyimpulkan bahwa sambiloto bekerja memperbaiki kerusakan organ hepar akibat toksisitas senyawa xenobiotik, dalam hal ini BHC, dengan cara meningkatkan status enzim antioksidan, yaitu glutathione. Kemampuan memperbaiki struktur mikroanatomi hepar dan menurunkan kadar GPT serum oleh EDS diduga karena komponen aktif yang terdapat dalam daun sambiloto. Menurut Khan (2001) salah satu komponen kimia yang berperan dalam hal ini adalah andrografolid.

Kamdem dan Ho (2002) telah melakukan penelitian aktivitas *scavenging* radikal bebas senyawa aktif andrografolid. Andrografolid terbukti dapat menjadi *scavenger* radikal bebas superoksida, 2-2'-azino-bis(3-etilbenziazolin-6-asam sulfat) dan 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil. Kamdem dan Ho (2002) menggolongkan andrografolid ke dalam golongan antioksidan pemutus rantai, yang memutuskan reaksi berantai peroksidasi lipid.

Selain andrografolid sambiloto juga mengandung flavonoid. Flavonoid adalah senyawa polifenol yang merupakan salah satu golongan antioksidan, suatu senyawa kimia yang dapat menghambat terjadinya proses oksidasi yang dipicu oleh radikal bebas. Sultana *et al* (1995) menyatakan aktivitas hepatoprotektif suatu senyawa obat seringkali berkaitan dengan sifat senyawa tersebut sebagai agen antioksidan dan *scavenger* radikal bebas.

Yang *et al.* (2001) telah melakukan penelitian dan menyimpulkan bahwa aktivitas antioksidan flavonoid tergantung pada potensial oksidasi senyawa tersebut dan struktur kimia flavonoid yang berperan dalam aktivitas antioksidan adalah struktur O-dihidroksi pada cincin B, ikatan rangkap pada C<sub>2</sub> dan C<sub>3</sub> yang terkonjugasi dengan gugus okso dan adanya gugus hidroksil.

## KESIMPULAN

Pemberian EDS dosis 12,6 mg/Kg BB; 25,2 mg/Kg BB dan 37,8 mg/Kg BB dapat memperbaiki kerusakan struktur mikroanatomi hepar mencit berupa: degenerasi hidropik, degenerasi lemak, inti piknotik, karyoreksis, karyolisis, dilatasi sinusoid dan konstiksi vena sentralis. Pemberian EDS dosis 12,6 mg/Kg BB; 25,2 mg/Kg BB dan 37,8 mg/Kg BB dapat menurunkan kadar GPT serum mencit yang terpapar diazinon. Dosis EDS dalam penelitian ini yang paling efektif memperbaiki kerusakan struktur mikroanatomi hepar dan menurunkan kadar GPT serum mencit yang terpapar diazinon adalah dosis 37,8 mg/20 g BB.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cassaret, L. J. and Doull, J. 1975. *Toxicology: The Basic Science of Poisons*. MacMillan Publishing Co., Inc. New York.
- Garner, R. J. 1961. *Veterinary Toxicology The Basic Science of Poisons*. Mc Millin Publishing Co. Inc. New York.
- Kamdem, R.E. and Ho, C.T. 2002. Transfer Allylic Hydrogen as the Antioxidant Mechanism of Diterpene Lacton *Andrographolide*. *Anahaeim*.
- Khan, M.T.H. 2001. Traditional medicines and plant drugs in hepatic diseases. *Hamdrad Medicus*. 14-16.
- Kongshavn, P.A.L. 1995. *The Science of Glutathione*. [www.nutriadvisor.com/Glutathione\\_info.htm](http://www.nutriadvisor.com/Glutathione_info.htm)[1 September 2005]
- Ngabekti, S dan Isnaeni, W. 2000. Pemanfaatan kurkumin untuk mengeliminir pengaruh diazinon terhadap kerusakan hati mencit (*Mus musculus L.*). *Jurnal Manusia dan Lingkungan*. 1(7):24-34.
- Ngabekti, S. 1998. Residu pestisida pada sayuran yang dipasarkan di Kodya Semarang. *Laporan Penelitian*. IKIP Semarang.
- Noer, H. M. S.(Editor). 2002. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- Price, S. A. dan Wilson, L. M. 1984. *Patofisiologi: Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit Bagian I.* (diterjemakan oleh Adji Dharmawan). EGC. Jakarta.
- Rana A. C., dan Avadhoot, Y. 1991. Hepatoprotective effect of *Andrographis paniculata* against carbon tetrachloride induced liver damage. *Arch Pharm Res*. 14:(1).93-95.
- Ressang, A. A. 1984. *Patologi Khusus Veteriner Edisi 2*. N. V Percetakan. Bali.
- Smith, J.B., and Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Penerbit UI Press. Jakarta.
- Sudiono, J. B., Kurniadhi, Hendrawan, A., dan Djinantoro, B. 2003. *Ilmu Patologi*. Penerbit EGC. Jakarta.
- Trivedi, N. and Rawal, U. M. 2000. Hepatoprotective and toxicological evaluation of *Andrographis paniculata* on severe liver damage. *Indian J Pharmacol*. 32:288-293.
- Yang B., Kotani, A., Arai, K., and Kusu, F. 2001. Estimation of the antioxidant of flavonoids from their oxidation potentials. *Analytical Sciences*. Vol. 17. 599-604.
- Yulinah, E., Sukrasno dan Fitri, M. A., 2001. Aktivitas antidiabetika etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.). *JMS* 6(1): 13-20.