

# Efek Hepatoprotektor *Andrographolide* Terhadap Aktivitas Alanin Aminotransferase Dalam Serum *Rattus norvegicus* Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida

Dewinta Putri Utami<sup>1</sup>, Andriani<sup>2\*</sup>, Mardhia<sup>3</sup>, Virhan Novianry<sup>2</sup>, Mistika Zakiah<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical School, Faculty of Medicine, Tanjungpura University

<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Tanjungpura University

<sup>3</sup>Department of Microbiology, Tanjungpura University

<sup>4</sup>Department of Histology, Tanjungpura University

Article info	Abstract
<b>History</b> Submission: 17-10-2019 Review: 20-10-2020 Accepted: 19-01-2021  <b>*Email:</b> <a href="mailto:drvirhannovianry@gmail.com">drvirhannovianry@gmail.com</a>  <b>DOI:</b> 10.33096/jffi.v8i1.582  <b>Keywords:</b> <i>Andrographolide, CCl<sub>4</sub>, hepatoprotector, alanine aminotransferase</i>	<i>Andrographolide is a diterpenoid bioethanol that effectively prevent liver injury by reducing liver oxidative stress response. The research was randomized experimental design with pretest-posttest design. Thirty male wistar rats was randomly divided into 6 groups, normal control, negative control (0,2 ml CCl<sub>4</sub>), and positive control (500 mg/kgBW curcumin), dose I (50 mg/kgBW), dose II (100 mg/kgBW), dose III (200 mg/kgBW) given for 8 days and induced by 0,2 ml CCl<sub>4</sub> on the first day. Data was analyzed by One-Way Anova test, LSD Post-Hoc test and paired T test. All groups induced by CCl<sub>4</sub> shows elevated of ALT activity. The posttest results shows significant differences of ALT activity between groups (p&lt;0,05). Andrographolide shows hepatoprotector effect by decrease the activity of ALT in male wistar rats induced by CCl<sub>4</sub>. The effective dose of andrographolide is 200 mg/kgBW.</i>

## I. Pendahuluan

Hepar merupakan organ metabolik terbesar yang memiliki peran terpenting dalam proses biokimia tubuh (Torotra and Derrickson, 2014). Salah satu fungsi hepar adalah mendetoksifikasi atau mendegradasi zat-zat sisa dalam tubuh dan hormon, serta obat-obatan dan senyawa asing lainnya (Sherwood, 2014). Maka dari itu, hepar sangat rentan terhadap paparan berbagai zat metabolik, racun, mikroba, dan peredaran darah yang dalam beberapa kasus dapat menyebabkan kerusakan hepar (Kumar, Abbas and Aster, 2013). Kerusakan pada hepar menyebabkan sel hepatosit melepaskan alanin aminotransferase (ALT) ke dalam ruang ekstraseluler dan selanjutnya ke dalam darah, sehingga kadar ALT dalam serum meningkat. Salah satu senyawa yang diketahui dapat menginduksi kerusakan hepar dan digunakan sebagai model untuk mempelajari kerusakan hepar pada penelitian adalah karbon tetraklorida (Departemen Kesehatan RI, 2007; Sonderup, 2011).

Untuk meningkatkan pertahanan terhadap efek radikal bebas pada hepar, diperlukan antioksidan dari luar tubuh atau eksogen. Senyawa yang saat ini telah terbukti memiliki efek sebagai antioksidan eksogen ialah kurkumin. Kurkumin merupakan senyawa polifenol alami yang diekstraksi dari kunyit (*Curcuma longa* Linn.) yang menunjukkan aktivitas antioksidan, antiinflamasi,

antiviral, antimikroba, dan antikanker (Ratner *et al.*, 2008).

Selain kurkumin, penelitian terbaru menunjukkan bahwa terdapat salah satu senyawa yang diduga memiliki efek sebagai antioksidan eksogen, yakni *andrographolide*. *Andrographolide* adalah senyawa bioetanol diterpenoid yang berasal dari ekstrak tanaman obat Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness), yang secara tradisional digunakan di Asia untuk mengobati demam, batuk, tuberkulosis, gigitan ular, infeksi saluran pernapasan, dan infeksi saluran kemih. Studi *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa *A.paniculata* dan *andrographolide* memiliki aktivitas antioksidan, anti inflamasi, anti aterosklerosis, anti kanker, dan tindakan hipoglikemik (Fujii *et al.*, 2010).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti bermaksud melakukan penelitian mengenai efek hepatoprotektor *andrographolide* terhadap aktivitas ALT dalam serum *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang diinduksi CCl<sub>4</sub> dengan membandingkannya pada senyawa kurkumin.

## II. Metode Penelitian

### II.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang tikus, spuit injeksi dan oral, sonde lambung, spektrofotometer (Genesys 10S UV-Vis Spectrophotometry), sentrifuge, timbangan obat, timbangan hewan, mikropipet, kuvet



disposable, microtube 2 ml, tip biru, tip kuning, tip putih.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar, berumur 2-3 bulan dengan berat badan 120-200 gram, *andrographolide*® (PT. Sigma-Aldrich, Jerman), kurkumin, CCl<sub>4</sub> (Merck, German), *carboxymethyl cellulose* (CMC), *olive oil*, aquades 100 ml, makanan standar, dan reagen *AnalyticonFluitest*® (DiaSys, Jerman).

## II.2 Metode

Tikus yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar, berumur 2-3 bulan dengan berat badan tikus 120-200 gram sebanyak 30 ekor tikus yang dibagi kedalam 6 kelompok perlakuan.

Kelompok I merupakan kelompok perlakuan normal, diberikan makanan standar selama 8 hari. Kelompok II merupakan kontrol negatif, diberikan CCl<sub>4</sub> dan makanan standar. Kelompok III merupakan kontrol positif, diberikan CCl<sub>4</sub> dan kurkumin. Kelompok IV-VI merupakan kelompok uji dosis, diberikan CCl<sub>4</sub> dan *andrographolide*. CCl<sub>4</sub> diberikan secara intraperitoneal dalam satu kali pemberian (0,2 ml/200 gBB dicampurkan dalam olive oil 1:1) pada hari pertama. Kurkumin diberikan selama 8 hari secara intragastrical dengan dosis 500 mg/kgBB disuspensikan ke dalam 0,5% *methyl cellulose*. *Andrographolide* diberikan selama 8 hari secara intragastrical dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB disuspensikan ke dalam 0,5% *methyl cellulose*.

Aktivitas ALT diukur pada hari ke-2 untuk mengamati kerusakan hepar yang disebabkan oleh CCl<sub>4</sub> dan setelah uji dosis hari ke-8 untuk mengamati efek *andrographolide*. Darah diambil

melalui vena ekor. Sampel darah dibiarkan membeku selama 30-60 menit. Kemudian disentrifuge dengan kecepatan 4000 rpm dan suhu 15°C selama 15 menit untuk memisahkan serum dari darah. Serum darah ditambahkan dengan reagen *AnalyticonFluitest*® dan dibaca menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 340 nm.

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji T berpasangan dan *One Way Anova*. Jika terdapat perbedaan bermakna, dilanjutkan dengan *Post hoc Least Significant Differences* (LSD) dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha$ ) 0,05. Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dengan nomor 2747/UN22.9/DL/2018.

## III. Hasil dan Pembahasan

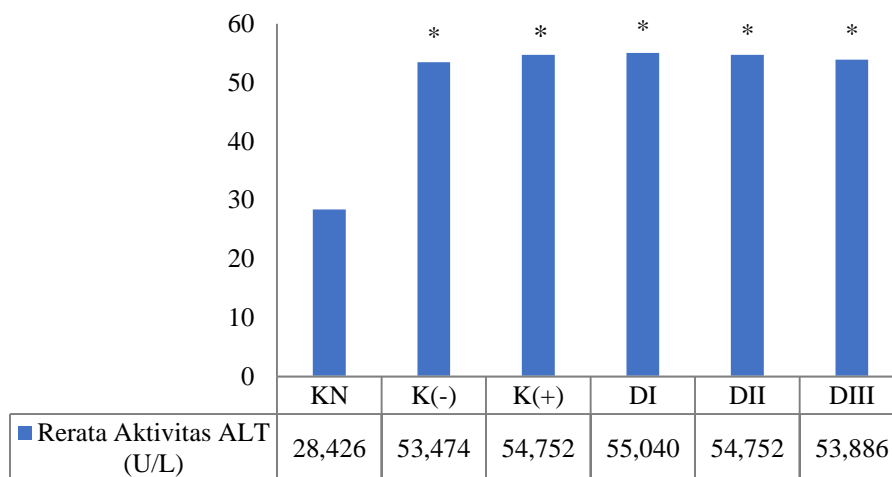
### III.1 Hasil

Pemberian karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) secara intraperitoneal pada hewan coba menyebabkan terjadinya kerusakan sel hepar yang ditandai dengan peningkatan aktivitas spesifik enzim ALT (Gambar 1). Bila dibandingkan dengan kelompok normal, pada kelompok II-VI terjadi peningkatan aktivitas spesifik enzim ALT akibat pemberian CCl<sub>4</sub>. Pemberian *andrographolide* (50, 100, 200 mg/kgBB) menunjukkan adanya perbaikan dari sel hepar yang rusak, ditandai dengan adanya penurunan aktivitas spesifik enzim ALT. Pemberian 200 mg/kgBB *andrographolide* menunjukkan adanya penurunan aktivitas spesifik enzim ALT yang signifikan (Gambar 2). Pemberian kurkumin juga menunjukkan adanya penurunan aktivitas spesifik enzim ALT. Perbedaan aktivitas spesifik enzim ALT antara *pretest* dan *posttest* ditunjukkan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Aktivitas spesifik enzim ALT (Mean±SD)**

Kelompok	ALT Enzyme Activity (Mean±SD)	
	Pre-Test	Post-Test
Kelompok I	28,426±0,44679	29,540±0,57480
Kelompok II <sup>+</sup>	53,474±0,64104 *	42,826±0,78223*
Kelompok III <sup>+</sup>	54,752±1,04619 *	25,664±1,55548 <sup>*/**</sup>
Kelompok IV <sup>+</sup>	55,040±1,37027 *	42,208±1,15584 <sup>*/***</sup>
Kelompok V <sup>+</sup>	54,752±1,14266 *	39,446±0,88996 <sup>*/**/**</sup>
Kelompok VI <sup>+</sup>	53,886±0,60805 *	23,970±1,10878 <sup>*/**/**</sup>

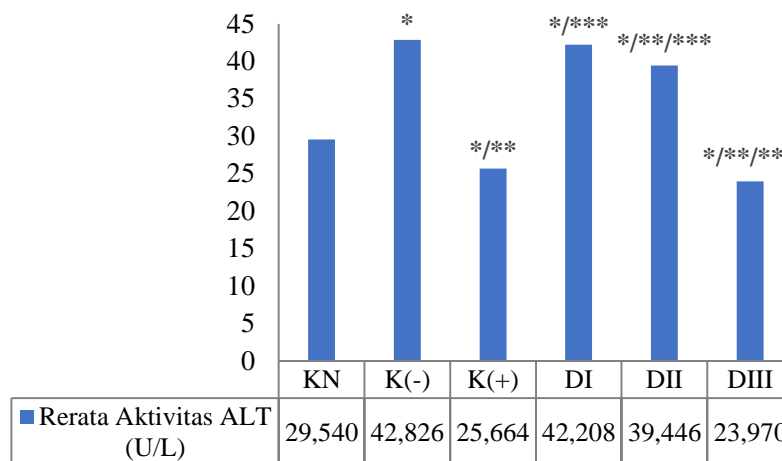
Keterangan: ANOVA, p = 0,000, LSD, \* p < 0,05 vs Kelompok normal (pre-test). ANOVA, p=0,000; LSD, \*p < 0,05 vs Kelompok normal, \*\*p < 0,05 vs Kelompok negatif, \*\*\*p < 0,05 vs Kelompok positif (post-test). Uji T berpasangan, \*p < 0,05.



**Gambar 1.** Rerata aktivitas enzim alanin aminotransferase (ALT) serum sebelum perlakuan (*Pretest*) (ANOVA,  $p=0,000$ , LSD,  $*p<0,05$  vs KN). (Ket; KN: Kontrol normal, K(-) : Kontrol negatif, K(+): Kontrol positif, DI : Uji dosis I (50 mg/kgBB), DII : Uji dosis II (100 mg/kgBB), DIII : Uji dosis III (200 mg/kgBB))

Pengukuran aktivitas enzim ALT sebelum perlakuan (*pretest*) dilakukan 1 hari setelah pemberian induksi  $CCl_4$ . Gambar 1 menunjukkan hasil rerata aktivitas enzim ALT *pretest* pada kelompok normal ( $28,426 \pm 0,44679$ ) yang masih dalam rentang normal. Hasil rerata aktivitas enzim ALT *pretest* pada kelompok negatif ( $53,474 \pm 0,64104$ ), kelompok positif ( $54,752 \pm 1,04619$ ), kelompok uji dosis I ( $55,040 \pm 1,37027$ ), kelompok uji dosis II

( $54,752 \pm 1,14266$ ), dan uji dosis III ( $53,886 \pm 0,60805$ ) mengalami peningkatan apabila dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian induksi  $CCl_4$  pada kelompok negatif, kelompok positif, kelompok uji dosis I, kelompok uji dosis II, dan kelompok uji dosis III menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas enzim ALT dibandingkan aktivitas ALT pada kelompok normal yang tidak diberikan  $CCl_4$  dan hanya diberikan pangan standar.



**Gambar 2.** Rerata aktivitas enzim alanin aminotransferase (ALT) setelah perlakuan (*Posttest*) (ANOVA,  $p=0,000$ ; LSD,  $*p<0,05$  vs KN,  $**p<0,05$  vs K(-),  $***p<0,05$  vs K(+)). (Ket; KN: Kontrol normal, K(-) : Kontrol negatif, K(+): Kontrol positif, DI : Uji dosis I (50 mg/kgBB), DII : Uji dosis II (100 mg/kgBB), DIII : Uji dosis III (200 mg/kgBB))

Pengukuran aktivitas enzim ALT setelah perlakuan (*posttest*) dilakukan setelah 8 hari pemberian kurkumin pada kelompok positif dan *andrographolide* pada kelompok uji dosis I, kelompok uji dosis II, kelompok uji dosis III, serta pemberian makanan standar pada kelompok negatif dan kelompok normal. Pada Tabel 1 dan Gambar 2 menunjukkan penurunan rerata aktivitas enzim ALT *posttest* pada kelompok positif yang diberikan

kurkumin, kelompok uji dosis I, kelompok uji dosis II, dan kelompok uji dosis III yang diberikan *andrographolide*, maupun kelompok negatif yang hanya diberikan makanan standar. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *andrographolide* menurunkan aktivitas enzim ALT dan kelompok uji dosis III merupakan kelompok yang memiliki kemampuan menurunkan aktivitas enzim ALT paling baik dibandingkan kelompok lainnya.

### III.2 Pembahasan

Semua kelompok yang diberikan  $\text{CCl}_4$  menunjukkan peningkatan aktivitas spesifik enzim ALT (Tabel 1). Kerusakan yang terjadi akibat paparan  $\text{CCl}_4$  disebabkan konversi molekul  $\text{CCl}_4$  menjadi radikal bebas  $\text{CCl}_3\cdot$  oleh sitokrom P450. Sitokrom P450 memediasi *transfer* elektron ke ikatan C-Cl membentuk radikal bebas triklorometil ( $\text{CCl}_3\cdot$ ).  $\text{CCl}_3\cdot$  sangat mudah bereaksi dengan oksigen membentuk radikal triklorometil peroksi ( $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$ ) yang lebih reaktif. Radikal bebas  $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$  ini dapat menyerang lipid pada membran retikulum endoplasma menyebabkan peroksidasi lipid sehingga terjadi peningkatan OH dan  $\text{Ca}^{2+}$  sitoplasma interseluler menyebabkan autolisis asam lemak yang terdapat pada fosfolipid membran sel sehingga terjadi peningkatan permeabilitas membran (Gold *et al.*, 2003; Daniel *et al.*, 2004; Panjaitan *et al.*, 2007; González-Reyes *et al.*, 2013; Dai *et al.*, 2014). Hal ini akan menyebabkan kerusakan bahkan kematian sel hepar. Rusaknya membran sel hepar menyebabkan bocornya protein-protein dan molekul-molekul lain keluar yang kemudian masuk dalam darah, termasuk protein spesifik yang terdapat pada jaringan hepar seperti enzim transaminase, yaitu enzim ALT, sehingga terjadi peningkatan aktivitas spesifik ALT (Marinda, 2014). Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ruqiah dkk (2007) yang menunjukkan bahwa pemberian  $\text{CCl}_4$  sebanyak 0,1 ; 1,0 ; dan 10 ml/kgBB yang diberikan secara intraperitoneal mengakibatkan adanya peningkatan aktivitas enzim ALT serum (Panjaitan *et al.*, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh Adewale *et al* (2014) juga menunjukkan bahwa pada pemberian 3 ml/kgBB  $\text{CCl}_4$  menyebabkan kerusakan hepar yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar enzim hepar dalam serum (*Aspartat aminotransferase* (AST), *Alanin aminotransferase* (ALT), dan *Alkaline phosphatase* (ALP)) (Adewale O.B, Adekeye A.O, Akintayo C.O, Onikanni A, 2014).

Tabel 1 menunjukkan penurunan aktivitas spesifik enzim ALT antara *pretest* dan *posttest* pada kelompok III-VI. Pemberian kurkumin (Kelompok III) menunjukkan adanya penurunan aktivitas spesifik enzim ALT ke rentang normal. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Naglaa dan Eman (2014) yang menunjukkan bahwa pemberian 300 mg/kgBB kurkumin efektif dalam memperbaiki fibrosis hepar yang ditunjukkan oleh penurunan kadar ALT, AST, dan bilirubin total ke rentang normal (Khedr and Khedr, 2014).

Radikal bebas yang terbentuk dalam tubuh dapat dinetralisir oleh mekanisme pertahanan antioksidan endogen, apabila terdapat dalam jumlah yang tidak berlebihan. Antioksidan merupakan suatu senyawa yang pada konsentrasi rendah secara

signifikan dapat menghambat atau mencegah oksidasi substrat dalam reaksi rantai. Antioksidan akan mendonorkan elektronnya kepada molekul radikal bebas, sehingga radikal bebas menjadi stabil (Werddhasari A, 2014). Antioksidan dibagi menjadi antioksidan endogen, seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (Cat), glutathione peroxidase (Gpx), serta antioksidan eksogen, yaitu yang didapat dari luar tubuh, seperti kurkumin dan andrographolide yang digunakan dalam penelitian ini.

Kelompok IV- VI menunjukkan bahwa pemberian andrographolide dapat menurunkan aktivitas spesifik enzim ALT ke rentang normal ( $p < 0,05$ ). Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Visen dkk tahun 1993, menunjukkan *andrographolide* pada dosis 0,75-12 mg/ kg yang diberikan secara per oral selama 7 hari memiliki aktivitas signifikan terhadap toksisitas hepar tikus yang diinduksi parasetamol (Visen *et al.*, 1993). Penelitian yang dilakukan oleh Guojun, *et al* (2012) menunjukkan bahwa dengan pemberian 30 dan 100 mg/kg *andrographolide* secara intraperitoneal 2 jam sebelum pemberian Concanavalin-A dapat mengurangi aktivitas serum ALT secara signifikan. Pemberian andrographolide juga dapat menurunkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) dan mengurangi stress oksidatif di hepar yang ditunjukkan dengan penurunan aktivitas serum *lactate dehydrogenase* (LDH) dan *myeloperoxidase* (MPO) (Zhang *et al.*, 2012).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Ju-Feng, *et al* (2011) menunjukkan *pretreatment* 100 mg/kg *andrographolide* dapat secara efektif mencegah kerusakan hepar yang diinduksi  $\text{CCl}_4$  dengan menginhibisi stress oksidatif dan respon inflamasi yang ditunjukkan melalui penurunan aktivitas spesifik serum AST dan ALT serta malondialdehid (MDA) hepar. Pemberian *andrographolide* juga secara signifikan menghambat deplesi dari *glutathion* (GSH) di hepar. Hal ini mengindikasikan bahwa *andrographolide* merupakan penangkal radikal dan memiliki efek perlindungan terhadap hepatotoksitas yang diinduksi  $\text{CCl}_4$  (Hu *et al.*, 2011).

*Andrographolide* tergolong kedalam antioksidan pemutus rantai peroksidasi lipid. Pada struktur *andrographolide* terdapat hidrogen alilik pada atom karbon C-11 yang memegang peranan penting dalam memutuskan peroksidasi lipid. *Andrographolide* mendonasikan hidrogen aliliknya untuk berpasangan dengan elektron tak berpasangan dari radikal bebas (Chao and Lin, 2010). Dalam menangkal radikal bebas yang terbentuk akibat paparan  $\text{CCl}_4$ , *andrographolide* dapat mengeliminasi pengaruh kereaktifan  $\text{CCl}_4$  dengan menurunkan energi ikatan antara radikal bebas dengan reseptor yang ada dalam hepar (Hu *et al.*, 2011).



Hasil pada kelompok VI menunjukkan penurunan aktivitas enzim ALT paling tinggi, dibandingkan kelompok IV dan kelompok V dengan  $p < 0,05$  (Tabel 1). Sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis efektif andrographolide ialah dosis 200 mg/kgBB. Efek yang ditunjukkan pada pemberian 200 mg/kgBB andrographolide sama dengan pemberian 500 mg/kgBB kurkumin (Kelompok III).

#### IV. Kesimpulan

Induksi  $\text{CCl}_4$  dosis toksik menyebabkan kerusakan hepar yang ditandai dengan peningkatan aktivitas ALT serum. Pemberian *andrographolide* menunjukkan adanya efek hepatoprotektor yang dibuktikan dengan penurunan aktivitas alanin aminotransferase (ALT) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi  $\text{CCl}_4$  dengan dosis efektif 200 mg/kgBB yang setara dengan kurkumin dosis 500 mg/kgBB.

#### Daftar Pustaka

- Adewale O.B, Adekeye A.O, Akintayo C.O, Onikanni A, S. S. (2014) 'Carbon tetrachloride ( $\text{CCl}_4$ )-induced hepatic damage in experimental Sprague Dawley rats: Antioxidant potential of *Xylopiya aethiopica*', *The Journal of Phytopharmacology*, 3(2), pp. 118–123.
- Chao, W.-W. and Lin, B.-F. (2010) 'Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (Chuanxinlian)', *Chinese Medicine*, 5(1), p. 17. doi: 10.1186/1749-8546-5-17.
- Dai, N. *et al.* (2014) 'Antioxidant Properties of Proanthocyanidins Attenuate Carbon Tetrachloride ( $\text{CCl}_4$ )-Induced Steatosis and Liver Injury in Rats via CYP2E1 Regulation', *Journal of Medicinal Food*, 17(6), pp. 663–669. doi: 10.1089/jmf.2013.2834.
- Daniel, S. *et al.* (2004) 'Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain', 98, pp. 266–275. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2003.10.014.
- Departemen Kesehatan RI (2007) *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hati*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Fujii, T. *et al.* (2010) 'Mouse model of carbon tetrachloride induced liver fibrosis: Histopathological changes and expression of CD133 and epidermal growth factor', *BMC Gastroenterology*, 10(1), p. 79. doi: 10.1186/1471-230X-10-79.
- Gold, E. J. *et al.* (2003) 'Changes in activin and activin receptor subunit expression in rat liver during the development of  $\text{CCl}_4$ -induced cirrhosis', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 201(1–2), pp. 143–153. doi: 10.1016/S0303-7207(02)00417-3.
- González-Reyes, S. *et al.* (2013) 'Curcumin pretreatment induces Nrf2 and an antioxidant response and prevents hemin-induced toxicity in primary cultures of cerebellar granule neurons of rats', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013. doi: 10.1155/2013/801418.
- Hu, H. Z. *et al.* (2011) 'Protective Mechanism of *Andrographolide* against Carbon Tetrachloride-', 34(11), pp. 1666–1670.
- Khedr, N. F. and Khedr, E. G. (2014) 'Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of Curcumin on  $\text{CCl}_4$  induced Liver Fibrosis in Rats', *American Journal of Biomedical Sciences*, 6(3), pp. 191–200. doi: 10.5099/aj140300191.
- Kumar, V., Abbas, A. K. and Aster, J. C. (2013) *Buku Ajar Patologi Robbins*. 9th edn. Edited by I. Nassar and S. Cornain. Jakarta: Elsevier.
- Marinda, F. D. (2014) 'Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis', *J Majority*, 3(VII), pp. 52–56.
- Panjaitan, R. G. P. *et al.* (2007) 'Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Tikus', *Makara, kesehatan*, 11(1), pp. 11–16.
- Ratner, M. H. *et al.* (2008) 'The Current State of Serum Biomarkers of Hepatotoxicity The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity', (April). doi: 10.1016/j.tox.2007.11.021.
- Sherwood, L. (2014) *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem*. 8th edn. Edited by H. O. Ong, A. A. Mahode, and D. Ramadhani. Jakarta: EGC.
- Sonderup, M. W. (2011) '[Drug induced liver injuries].', *Canadian Medical Education Journal*, 29(6), pp. 244–246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841776> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8231072>.
- Torotra, G. J. and Derrickson, B. (2014) *Principles of Anatomy and Physiology*. 14th edn. Hoboken: WILEY.
- Werdhasari A. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 2014; 3(2): 59-68.
- Visen, P. K. S. *et al.* (1993) 'Andrographolide protects rat hepatocytes against paracetamol-induced damage', *Journal of Ethnopharmacology*, 40(2), pp. 131–136. doi: 10.1016/0378-8741(93)90058-D.
- Zhang, Z. *et al.* (2012) 'Protective effect of andrographolide against concanavalin A-induced liver injury', *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 385(1), pp. 69–79. doi: 10.1007/s00210-011-0685-z.