

**PENGARUH EKSTRAK *Andrographis paniculata* (SAMBILOTO) TERHADAP GAMBARAN**

**HISTOPATOLOGIS HEPAR**

**PADA TIKUS WISTAR YANG DIBERI PARASETAMOL**



**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh  
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

**Disusun oleh :**

**SARI RAHAYU DWI UTAMI**

**G2A 002 155**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**SEMARANG**

**2 0 0 6**

***The Effect of *Andrographis paniculata* (Sambiloto) Extract  
to The Histopathological Appearance of Wistar Rat's Hepar  
Which Were Induced by Paracetamol***

Sari Rahayu Dwi Utami<sup>\*</sup>, M. Masjhoer<sup>\*\*</sup>

**ABSTRACT**

**Background :** *Andrographis paniculata* (Sambiloto) contain andrographolide as the major active substance. Sambiloto was reported could protect liver damage by increasing the activity of antioxidant enzymes, increasing the level of glutathione, and decreasing the activity of lipid peroxidase. Paracetamol hepatotoxicity is dose dependent. In very high dose, the toxic reactive of paracetamol metabolites binds to protein components of hepatocytes and results hepar injury especially around V. Sentralis as a place of paracetamol metabolism. The objective of this experiment was to find out the effect of sambiloto's extract to the histopathological appearance

of Wistar rat's hepar which were induced by paracetamol.

**Method :** This experimental study with post test only control group design, used 20 Wistar male rats which were divided into 4 groups. Group K1 received only standard food. Group K2 received paracetamol 1350 mg/KgBW on the 8<sup>th</sup> day. Group K3 received sambiloto's extract 500 mg/KgBW on the 1<sup>st</sup> – 7<sup>th</sup> day and received paracetamol on the 8<sup>th</sup> day. Group K4 received paracetamol on the 8<sup>th</sup> day and sambiloto's extract on the 8<sup>th</sup> – 10<sup>th</sup> day. All groups were terminated on the 10<sup>th</sup> day and the histopathological appearance were examined.

**Results :** Outcome of Kruskal-Wallis test in parenchymatous degeneration  $p=0,126$ , hydropic degeneration  $p=0,002$ , hepatocellular necrotic  $p=0,008$ . Outcome of Mann-Whitney test in hydropic degeneration were K1-K2 ( $p=0,005$ ), K2-K3 ( $p=0,169$ ), K2-K4 ( $p=0,008$ ), K3-K4 ( $p=0,026$ ). Outcome of Mann-Whitney test in hepatocellular necrotic were K1-K2 ( $p=0,005$ ), K2-K3 ( $p=0,066$ ), K2-K4 ( $p=0,026$ ), and K3-K4 ( $p=0,829$ ). The result showed significant differences if  $p<0,05$ .

**Conclusion :** Administration of sambiloto's extract orally in this experiment, could minimize Wistar rat's liver damage especially in hydropic degeneration and hepatocellular necrotic due to paracetamol hepatotoxicity.

**Keywords :** Histopathological appearance of hepar, paracetamol, sambiloto

\* Medical student of Diponegoro University

\*\* Lecturer of Farmacology Departement of Medical Faculty of Diponegoro University

## Pengaruh Ekstrak *Andrographis paniculata* (Sambiloto) Terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Pada Tikus Wistar Yang Diberi Parasetamol

Sari Rahayu Dwi Utami<sup>\*</sup>, M. Masjhoer<sup>\*\*</sup>

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** *Andrographis paniculata* (Sambiloto) mengandung andrografolid sebagai zat aktif utama. Sambiloto dilaporkan dapat mencegah kerusakan hepar dengan cara meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, meningkatkan jumlah glutathion, dan menurunkan aktivitas enzim lipid peroksidase. Hepatotoksisitas parasetamol adalah tergantung dosis. Pada dosis yang sangat tinggi, metabolit parasetamol yang reaktif toksik akan berikatan dengan komponen protein sel hepar sehingga mengakibatkan kerusakan sel hepar terutama di sekitar V.Sentralis yang merupakan tempat metabolisme parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto terhadap gambaran histopatologis hepar tikus Wistar yang diberi parasetamol.

**Metode :** Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*, menggunakan sampel 20 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok K1 hanya diberi pakan standar. Kelompok K2 diberi parasetamol 1350 mg/KgBB pada hari ke-8. Kelompok K3 diberi ekstrak sambiloto 500 mg/KgBB pada hari ke 1 – 7 dan diberi parasetamol pada hari ke-8. Kelompok K4 diberi parasetamol pada hari ke-8 dan ekstrak sambiloto pada hari ke 8 – 10. Pada hari ke 10 dilakukan terminasi dan diperiksa gambaran histopatologis hepar tikus tersebut.

**Hasil :** Hasil uji *Kruskal-Wallis* terhadap persentase jumlah sel yang mengalami degenerasi parenkim  $p=0,126$ , degenerasi hidropik  $p=0,002$ , nekrosis  $p=0,008$ . Hasil uji *Mann-Whitney* terhadap sel yang mengalami degenerasi hidropik adalah K1-K2 ( $p=0,005$ ), K2-K3 ( $p=0,169$ ), K2-K4 ( $p=0,008$ ), K3-K4 ( $p=0,026$ ). Hasil uji *Mann-Whitney* terhadap sel yang mengalami nekrosis adalah K1-K2 ( $p=0,005$ ), K2-K3 ( $p=0,066$ ), K2-K4 ( $p=0,026$ ), K3-K4 ( $p=0,829$ ). Hasil menunjukkan perbedaan bermakna jika  $p<0,05$ .

**Kesimpulan :** Pemberian ekstrak sambiloto peroral pada penelitian ini, dapat mengurangi kerusakan sel hepar tikus Wistar khususnya degenerasi hidropik dan nekrosis akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

**Kata kunci :** gambaran histopatologis hepar, parasetamol, sambiloto

\* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

\*\* Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ tubuh manusia yang memiliki fungsi detoksifikasi berbagai macam zat yang dicerna oleh traktus digestivus.<sup>1</sup> Seperti halnya organ lain, hepar juga dapat mengalami kerusakan. Kerusakan hepar ini dapat disebabkan antara lain oleh obat, virus, dan berbagai senyawa kimia yang mempunyai daya hepatotoksik.<sup>2</sup>

Parasetamol dapat merusak hepar bila dikonsumsi manusia pada dosis tunggal 10 – 15 gram seperti pada kasus percobaan bunuh diri.<sup>3,4</sup> Hepatotoksisitas parasetamol diperantarai oleh metabolit reaktif toksik N-asetil-p-benzoquinon dan radikal bebas yang dibentuk dari senyawa induk oleh sistem oksidasi fungsi campuran sitokrom P450 yang banyak terdapat di daerah V.Sentralis (area sentrolobuler), sehingga kerusakan pada struktur mikroskopis hepar terutama terjadi di area sentrolobuler.<sup>4,5,6</sup> Perubahan yang terjadi pada struktur mikroskopis hepar akibat parasetamol dosis toksik menunjukkan adanya degenerasi hepatoseluler sampai nekrosis.<sup>7</sup> Tanda – tanda kerusakan hati akut timbul 48 jam setelah mengkonsumsi parasetamol dosis toksik.<sup>8</sup>

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan tanaman yang sudah diteliti berbagai efek farmakologisnya diantaranya sebagai anti inflamasi, analgesik, antipiretik, bakteriostatik, sebagai hepatoprotektor, dll.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan terhadap mencit yang diinduksi oleh BHC (suatu zat hepatotoksik) menunjukkan bahwa pemberian sambiloto mampu mencegah kerusakan hepar dengan meningkatkan aktivitas enzim anti oksidan (super okside dismutase, katalase, glutathion peroksidase, glutathion reduktase), meningkatkan jumlah glutathion, dan menurunkan aktivitas enzim lipid peroksidase.<sup>10</sup> Penelitian lain terhadap mencit yang diinduksi oleh CCl<sub>4</sub> menunjukkan bahwa pemberian bahan aktif sambiloto (andrografolid, andrografisid, dan neoandrografolid) dapat menurunkan pembentukan malondialdehid (produk hasil peroksidasi lipid) dan mengurangi deplesi glutathion.<sup>11</sup>

Pada penelitian terdahulu digunakan dosis tunggal parasetamol 2500 mg untuk merusak hepar tikus Wistar dan infus daun sambiloto yang telah dikeringkan sebagai hepatoprotektor. Parameter yang dinilai adalah kadar

enzim SGOT dan SGPT. Penelitian tersebut menunjukkan hasil yang tidak signifikan.<sup>12</sup> Hal ini kemungkinan terjadi karena dosis parasetamol yang terlalu besar, oleh karena itu pada penelitian ini digunakan serbuk parasetamol dengan dosis tunggal 1350mg/kgBB peroral hasil konversi dosis toksik pada manusia ke tikus Wistar berdasarkan berat badan dan ekstrak metanol sambiloto dengan dosis 500mg/kgBB peroral dimana pada dosis tersebut, ekstrak sambiloto mampu mencegah kenaikan kadar SGOT dan SGPT tikus Wistar yang diinduksi CCL<sub>4</sub>.<sup>13</sup> Parameter yang diamati adalah gambaran histopatologis hepar tikus Wistar dengan menghitung jumlah sel hepar yang mengalami kerusakan berupa degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Dari latar belakang tersebut diatas maka dapat dirumuskan suatu masalah, yaitu “Apakah ekstrak *Andrographis paniculata* ( Sambiloto ) dapat mencegah kerusakan hepar tikus Wistar yang diberi parasetamol ?”

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Andrographis paniculata* ( Sambiloto ) terhadap gambaran histopatologis hepar pada tikus Wistar yang diberi parasetamol.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tambahan mengenai manfaat sambiloto sebagai hepatoprotektor terhadap obat yang berpotensi hepatotoksik.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *The Post Test Only Control Group Design*. Besar sampel penelitian ditentukan berdasarkan *Research Guidelines for Evaluating the Savety and Efficacy of Herbal Medicines*, yaitu jumlah tikus pada tiap kelompok minimal 5 ekor. Maka pada penelitian ini digunakan 20 ekor tikus Wistar jantan yang diperoleh dari laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang. Tikus yang dipilih berumur 12 – 16 minggu, berat badan 180 – 200 gram, sehat dan tidak terdapat abnormalitas anatomi.

Bahan yang digunakan : Tikus Wistar jantan yang memenuhi syarat, ekstrak sambiloto dan parasetamol ( didapat dari PT. Phapros Semarang ), pelarut CMC-NA 0,5 %, aquadest, pakan standar tikus, dan bahan pembuatan preparat sesuai metode baku Histopatologi.

Alat yang digunakan : Kandang tikus, timbangan, sonde lambung, alat pembuatan preparat histopatologi, dan mikroskop cahaya.

Sebelum dilakukan penelitian, tikus diadaptasi selama 3 minggu dan diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*. Sampel dibagi dalam 4 kelompok secara acak. Kelompok Kontrol negatif (K1) hanya diberi

pakan standar, kelompok kontrol positif (K2) diberi parasetamol pada hari ke-8, kelompok perlakuan 1 (K3) diberi ekstrak sambiloto hari ke 1 – 7 dan diberi parasetamol pada hari ke-8, kelompok perlakuan 2 (K4) diberi parasetamol pada hari ke-8 dan ekstrak sambiloto hari ke 8 – 10. Besarnya dosis parasetamol pada penelitian ini adalah 1350 mg/KgBB peroral dan dosis ekstrak sambiloto yang digunakan adalah 500 mg/KgBB peroral.

48 jam setelah pemberian parasetamol, tikus di terminasi dengan cara dekapitasi. Terminasi tikus dilakukan di laboratorium Pusat Studi Pangan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Organ hepar tikus diambil lalu difiksasi dengan larutan buffer formalin kemudian diproses mengikuti metode baku histologik dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin. Preparat diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 400X. Pada masing – masing preparat dilakukan pengamatan terhadap 100 sel hepar disekitar area sentrolobuler. Kemudian dari 100 sel hepar yang diamati, dihitung jumlah sel yang normal, degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil penghitungan jumlah sel hepar tikus Wistar secara mikroskopis. Variabel bebas adlah perlakuan pemberian parasetamol dan atau ekstrak sambiloto. Variabel tergantung adalah persentas jumlah sel hepar yang mengalami perubahan struktur histopatologis.

Data yang telah didapatkan kemudian diolah dengan program komputer *SPSS ( Statistical Package for Social Science ) for Windows version 13.00*.

Karena syarat normalitas dan homogenitas tidak terpenuhi, maka data diuji dengan analisis non parametrik *Kruskal-Wallis*. Bila ada beda yang bermakna dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk melihat kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna. Perbedaan dianggap bermakna jika  $p < 0,05$ .

## HASIL PENELITIAN

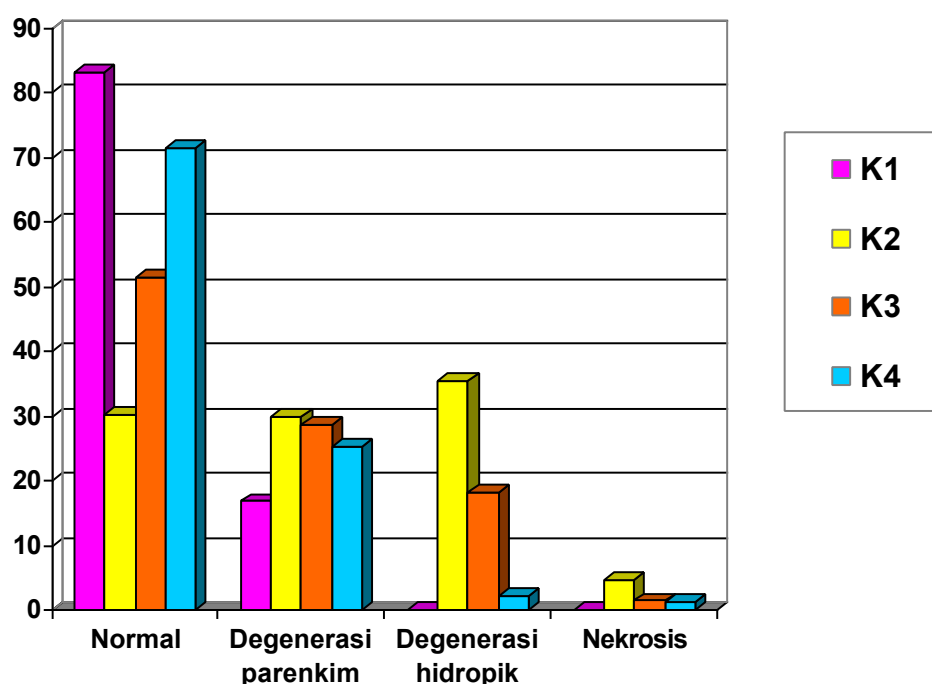
Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan jumlah sel hepar tikus Wistar yang mengalami perubahan degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis pada tiap kelompok. Rerata persentase jumlah sel hepar tikus yang mengalami perubahan struktur histopatologis pada tiap kelompok ditampilkan pada tabel 1 dan grafik 1.

**Tabel 1. Rerata persentase jumlah sel hepar tikus yang mengalami perubahan struktur histopatologis**

Kelompok	Jumlah Sampel (n)	(%) sel Normal Rerata (SD)	(%) sel degenerasi parenkim Rerata (SD)	(%) sel degenerasi hidropik Rerata (SD)	(%) sel nekrosis Rerata (SD)	(%) sel Total

K1	5	83,2 (2,17)	16,8 (2,17)	0	0	100
K2	5	30,2 (12,70)	29,8 (15,79)	35,4 (22,24)	4,6 (2,793)	100
K3	5	51,6 (9,71)	28,8 (14,99)	18,2 (16,04)	1,4 (1,34)	100
K4	5	71,4 (7,93)	25,2 (8,29)	2,2 (3,19)	1,2 (1,10)	100
P <sup>^</sup>	-		0,126	0,002	0,008	

<sup>^</sup> Uji *Kruskal-Wallis* terhadap persentase jumlah sel hepar tikus yang mengalami perubahan struktur histopatologis.



**Grafik 1. Rerata**

**persentase jumlah sel hepar tikus yang mengalami perubahan struktur histopatologis**

Tabel 1 dan grafik 1 menunjukkan rerata persentase jumlah sel hepar yang mengalami degenerasi parenkim pada tiap kelompok yang tertinggi sampai terendah berturut – turut adalah K2 (29,8%), K3 (28,8%), K4 (25,2%), dan K1 (16,8%). Hasil analisa non parametrik *Kruskal-Wallis* terhadap persentase jumlah sel hepar tikus yang mengalami degenerasi parenkim menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p=0,126$ )

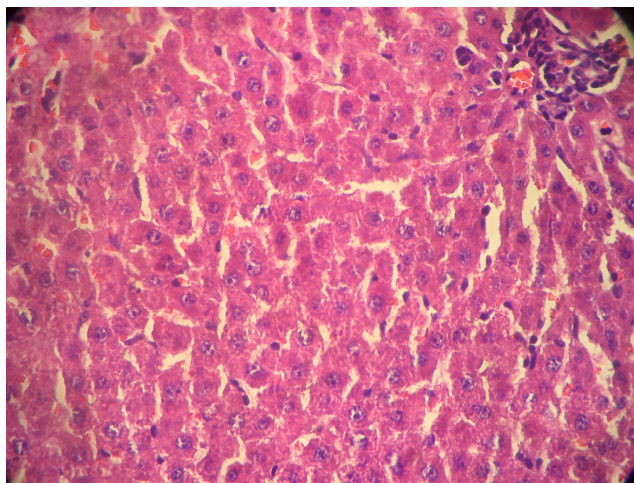
Rerata persentase jumlah sel hepar yang mengalami degenerasi hidropik pada tiap kelompok dari yang tertinggi sampai terendah berturut – turut adalah K2 (35,4%), K3 (18,2%), K4 (2,2%), K1 (0%). Hasil uji *Kruskal-Wallis* terhadap persentase jumlah sel hepar tikus yang mengalami degenerasi hidropik menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p$

=0,002). Kemudian uji *Mann-Whitney* dilakukan untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan. Hasil uji *Mann-Whitney* antar kelompok yang mengalami degenerasi hidropik menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok K1-K2 ( $p=0,005$ ), K2-K4 ( $p=0,008$ ), K3-K4 ( $p=0,026$ ), sedangkan pada kelompok K2-K3 tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,169$ ).

Rerata persentase jumlah sel hepar yang mengalami nekrosis pada tiap kelompok dari yang tertinggi sampai terendah berturut – turut K2 (4,6%), K3 (1,4%), K4 (1,2%), K1 (0%.) Hasil uji *Kruskal-Wallis* terhadap persentase jumlah sel hepar tikus yang mengalami nekrosis menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,008$ ). Kemudian uji *Mann-Whitney* dilakukan untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan. Hasil uji *Mann-Whitney* antar kelompok yang mengalami nekrosis menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok K1-K2 ( $p=0,005$ ), K2-K4 ( $p=0,026$ ), sedangkan pada kelompok K2-K3 ( $p=0,066$ ), dan K3-K4 ( $p=0,829$ ) tidak terdapat perbedaan bermakna.

## PEMBAHASAN

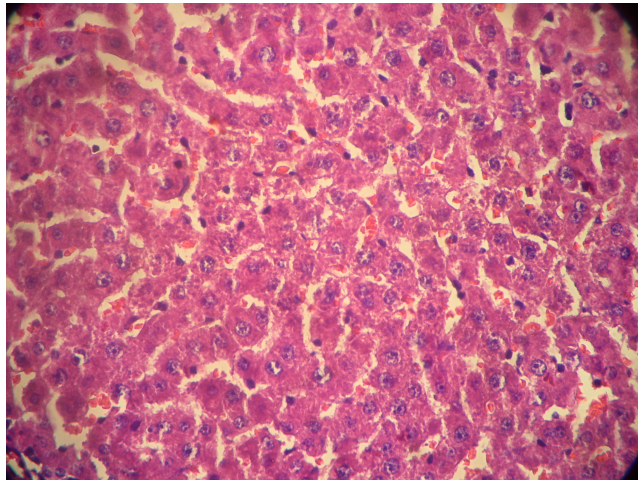
Pada penelitian ini gambaran histopatologis sel hepar yang diamati adalah sel normal dan sel yang mengalami kerusakan mulai dari kerusakan ringan sampai terberat dan irreversibel berupa degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Gambaran histopatologis sel hepar tersebut dapat dilihat pada gambar 1, 2,3 ,dan 4.



**Gambar 1 : Gambaran Normal**

Keterangan : : Sel hepar normal. Sel berbentuk poligonal, sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas.

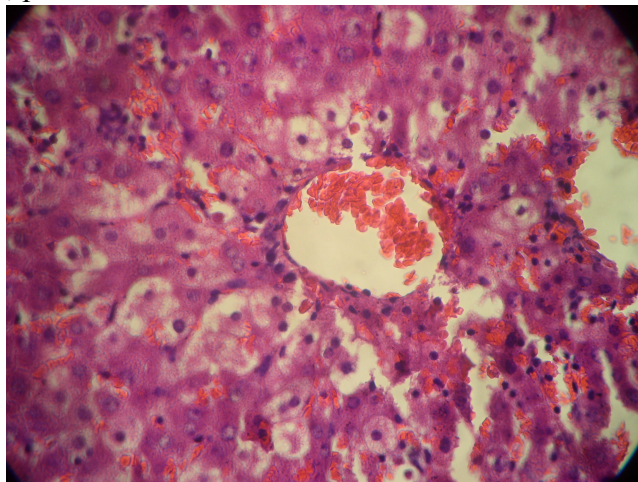
Pewarnaan Hematoksilin-Eosin, perbesaran 400 X



**Gambar 2 : Degenerasi Parenkim**

Keterangan : : Sel hepar yang mengalami degenerasi parenkim. Sel tampak membengkak dan sitoplasma keruh terdapat granula – granula dalam sitoplasma akibat endapan protein.

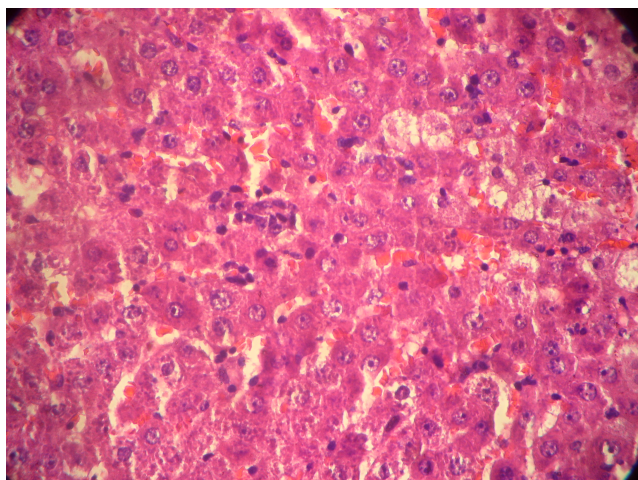
Pewarnaan Hematoksin-Eosin, perbesaran 400 X



**Gambar 3 : Degenerasi Hidropik**

Keterangan : : Sel hepar yang mengalami degenerasi hidropik. Sitoplasma sel tampak membengkak, pucat, jernih berisi banyak air membentuk vakuola

Pewarnaan Hematoksin-Eosin, perbesaran 400 X



#### Gambar 4 : Nekrosis

Keterangan : : Sel Hepar yang mengalami nekrosis. Sitoplasma sel eosinofilik, bergranula, dan inti sel piknotik.

Pewarnaan Hematoksin-Eosin, perbesaran 400 X

Parasetamol dosis toksik mengalami biotransformasi oleh sitokrom P450 (isozim CYP2E1) menghasilkan metabolit toksik reaktif yang tidak stabil, yaitu N-asetil-p-benzoquinon.<sup>5,14</sup> Pada keadaan normal, metabolit ini didetoksikasi dengan berkonjugasi bersama glutathion dalam bentuk asam merkapturat.<sup>14</sup> Konsumsi parasetamol dengan dosis yang sangat besar menyebabkan metabolit reaktif toksik banyak terbentuk.<sup>5</sup> Banyaknya metabolit reaktif toksik yang terbentuk membuat persediaan glutathion untuk mengkonjugasi zat tersebut habis sehingga metabolit obat yang reaktif tersebut berikatan dengan komponen protein sel hepar mengakibatkan kerusakan hepar.<sup>15</sup>

Oksidasi parasetamol oleh enzim sitokrom P450 juga menghasilkan radikal bebas. Jika radikal bebas tersebut berikatan dengan lemak tidak jenuh seperti pada membran sel, maka akan terjadi peroksidasi lipid yang mengakibatkan kerusakan struktur membran sel dan gangguan fungsi secara irreversibel. Selain berefek langsung terhadap membran sel, radikal bebas juga merupakan prekursor dari metabolit reaktif N-asetil-p-benzoquinon.<sup>5</sup>

Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan jumlah sel yang mengalami kerusakan berupa degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, maupun nekrosis antara kelompok yang hanya diberi parasetamol dengan kelompok yang diberi parasetamol dan sambiloto. Hal ini terjadi karena sambiloto (*Andrographis paniculata*) mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan menurunkan aktivitas enzim lipid peroksidase.<sup>10</sup> Karena kemampuannya ini sambiloto dapat mencegah terbentuknya dan menetralkan radikal bebas yang terbentuk hasil metabolisme parasetamol, serta mencegah terjadinya reaksi peroksidasi lipid sehingga tidak terjadi kerusakan sel hepar.

Selain itu sambiloto juga dapat melindungi hepar melalui mekanisme yang lain, yaitu dengan meningkatkan jumlah glutathion yang mengalami deplesi.<sup>10</sup> Kerusakan sel hepar tidak terjadi karena metabolit reaktif toksik N-asetil-p-benzoquinon akan berkonjugasi dengan glutathion yang jumlahnya cukup banyak.

Jumlah sel yang mengalami degenerasi parenkim pada kelompok yang diberi sambiloto mengalami penurunan. Namun penurunan ini tidak bermakna. Hal ini terjadi karena degenerasi parenkim yang merupakan bentuk degenerasi teringan adalah gambaran akibat perubahan *post mortem* yang terjadi pada semua kelompok.<sup>16</sup>

Persentase jumlah sel hepar yang mengalami degenerasi parenkim tidak berbeda bermakna pada tiap kelompok sehingga hasil analisa statistik data juga menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Degenerasi yang bersifat reversibel ini hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma karena rangsang yang mengakibatkan gangguan oksidasi. Sel yang sakit tidak dapat mengeliminasi air, sehingga mengalami pembengkakan.<sup>16</sup> Sel hati yang bengkak dengan sitoplasma berbutir keruh disebabkan oleh pengendapan protein akibat gangguan metabolisme pada mitokondria.<sup>17</sup>

Degenerasi hidropik derajatnya lebih berat dibandingkan degenerasi parenkim, tampak vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak berisi lemak atau glikogen.<sup>16</sup> Nekrosis sel hepar merupakan kelainan tingkat lanjut dari degenerasi. Sifatnya irreversibel dan terjadi karena rusaknya susunan enzim hepar.<sup>17</sup>

## **KESIMPULAN**

Pemberian ekstrak sambiloto peroral pada penelitian ini, dapat mengurangi kerusakan sel hepar tikus Wistar khususnya degenerasi hidropik dan nekrosis akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

## **SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mencari dosis efektif sambiloto sebagai hepatoprotektor.
2. Agar dilaksanakan penelitian lebih lanjut dengan variasi waktu pemberian sambiloto setelah induksi parasetamol untuk mengetahui waktu yang paling efektif sambiloto untuk mencegah kerusakan hepar.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya dalam penyelesaian artikel ilmiah ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dr. M. Masjhoer SpFK selaku dosen pembimbing, Dr. Andrew Johan Msi selaku reviewer proposal karya tulis ilmiah ini, Dr. Kasno SpPA selaku konsultan dalam pembacaan preparat histopatologis hepar, Staf dan karyawan laboratorium Biokimia dan Patologi Anatomi FK Undip, Staf dan karyawan Laboratorium Biologi Unnes dan Pusat Studi Pangan Gizi UGM Yogyakarta, PT Phapros Semarang. Mama, Papa, Adik, Keluarga, teman – teman seperjuangan, serta semua pihak yang telah membantu penulis dalam penyelesaian artikel karya tulis ilmiah ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Tambunan GW. *Patologi gastroenterologi*. Jakarta : EGC, 1994 : 171-8

2. Kelompok Kerja Ilmiah Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica. *Penapisan farmakologi, pengujian fitokimia, dan pengujian klinik*. Jakarta, 1991 : 77
3. Wilmana PF. *Analgesik-antipiretik analgesik anti inflamasi nonsteroid dan obat pirai*. Di dalam : Ganiswara SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi, editor. *Farmakologi dan terapi*, edisi 4. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2002 : 215
4. Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. *Prinsip – prinsip ilmu penyakit dalam*, edisi 13 vol 4. Jakarta : EGC, 2000 : 1165
5. Davis M, Williams R. *Hepatic disorders*. In : Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*, 4<sup>th</sup> edition Vol 1 of 2. Oxford New York Tokyo : Oxford Medical Publications, 1991: 249 – 53
6. Timbrell J.A. *Principles of biochemical toxicology*. London : Taylor and Francis.Ltd, 1982 : 132
7. Blazka ME, Elwell MR, Holladay SD, et all. *Histopathology of acetaminophen – induced liver changes*. Available from [URL :http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=A) ( Accessed on February 14<sup>th</sup> 2006 )
8. Wenas NT. *Kelainan hati akibat obat*. Di Dalam : Noer S, dkk (editor). *Buku ajar ilmu penyakit dalam*, Jilid 1 edisi 3 cetakan 6. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 2003 : 366
9. Prapanza I, Mariantio L.A. *Khasiat dan Manfaat Sambiloto Raja Pahit Penakluk Aneka Penyakit*. Jakarta : PT. Agromedia Pustaka, 2003 : 4 – 15
10. Trivedi NP, Rawal UM. *Hepatoprotective and antioxidant property of Andrographis paniculata (Nees) in BHC induced liver damage in mice*. Available from URL : <http://www.richnature.com/product/herbal/alseason.htm> ( Accessed on February, 8<sup>th</sup> 2006 )
11. Kapil A, Koul IB, Banerjee SK, Gupta BD. *Antihepatotoxic effect of major diterpenoid constituents of Andrographis paniculata*. Available from URL : <http://www.richnature.com/product/herbal/alseason.htm>. (Accessed on February 8<sup>th</sup> 2006 )
12. Darmini KS. *Pengaruh infus daun sambiloto (Andrographis paniculata.Nees) sebagai hepatoprotektor terhadap aktivitas enzim GOT dan GPT pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan parasetamol*. Di dalam Sundari D, Widowati L, dkk. *Penelitian tanaman obat di beberapa perguruan tinggi di indonesia X*, edisi 1. Jakarta : Departemen Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, 2000 : 92
13. Hadi S. *Hepatologi*. Bandung : Penerbit Mandar Maju, 2000 : 193
14. Treinen M, Moslen. *Toxic responses of the liver*. In : Klaassen CD, editor. *Toxicology the basic science of poisons*. New York-Chicago : Mc Graw-H Medical PU,2003 : 476 – 7
15. Hoan T.T, Rahardja K, *Obat – obat penting khasiat, penggunaan, dan efek - efek sampingnya*, edisi 5. Jakarta : PT Elex Media Komputindo dan Kelompok Gramedia, 2002 : 298.
16. Kasno, Prasetyo A. *Patologi hati dan saluran empedu ekstrahepatik*. Semarang: Badan Penerbit Undip, 2003 : 18-9, 34.
17. Darmawan S. *Hati dan saluran empedu*. Didalam : Himawan S, Editor. *Kumpulan kuliah patologi*. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1987 : 226 – 31

## Lampiran 1

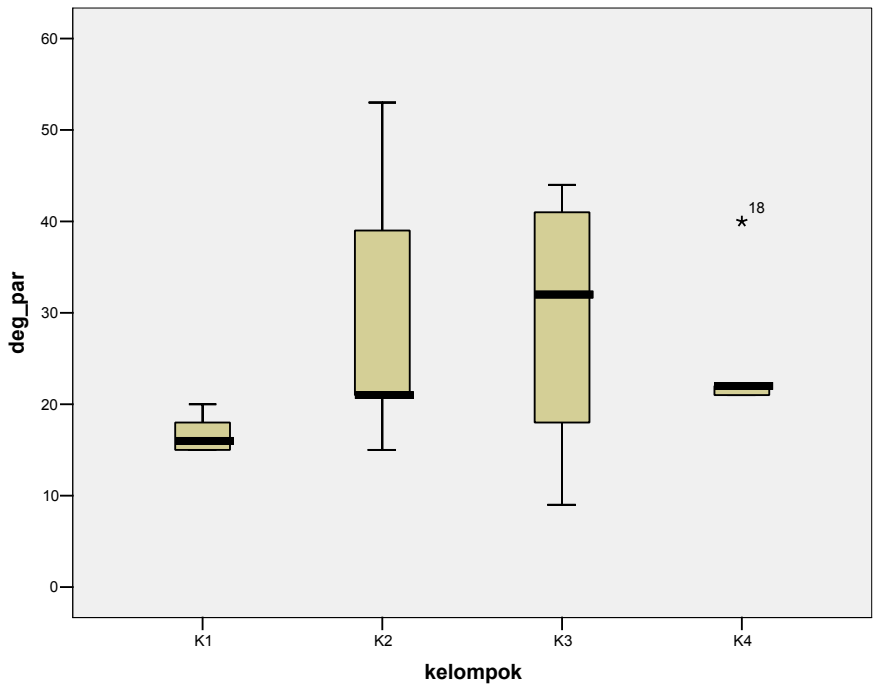
### Hasil Perhitungan Jumlah Sel Hepar

Kelompok	Normal	Degenerasi Parenkim	Degenerasi Hidropik	Nekrosis
K1	80	20	0	0
K1	85	15	0	0
K1	85	15	0	0
K1	82	18	0	0
K1	84	16	0	0
K2	27	53	16	4
K2	17	15	60	8
K2	51	39	8	2
K2	25	21	47	7
K2	31	21	46	2
K3	43	41	16	0
K3	68	18	12	2
K3	46	9	45	0
K3	50	32	16	2
K3	51	44	2	3
K4	79	21	0	0
K4	73	22	4	1
K4	59	40	0	1
K4	69	21	7	3

K4	77	22	0	1
----	----	----	---	---

## Lampiran 2

### A. Hasil analisa uji statistika antar kelompok terhadap jumlah sel yang mengalami degenerasi parenkim

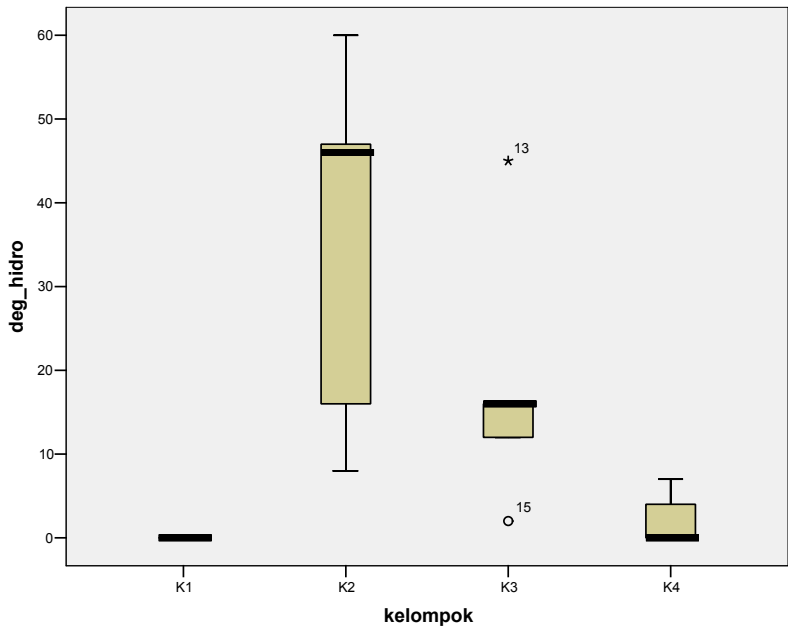


Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Asymp. Sig.	Statistic	Df	Asymp. Sig.
deg_par	K	,244	2	,000	,978	2	,272
	K	,311	2	,121	,978	2	,302
	K	,182	2	,000	,924	2	,422
	K	,420	2	,001	,908	2	,100

### Kruskal-Wallis Test

### B. Hasil analisa uji statistika antar kelompok terhadap jumlah sel yang mengalami degenerasi hidropik



**Tests of Normality**

b	K	,283	2	,500	,893	2	,373
	K	,322	2	,039	,848	2	,190
	K	,322	2	,039	,774	2	,048

**Kruskal-Wallis Test**

Test

C	,125	
b	3	
A	,002	

**Mann-Whitney Test**

Ranks

b	K	2	,300	,1200
	K	2	,800	,4000
	T	10		

Test Stat

N	000,
V	12,0
Z	-2,78
A	002,
E	008,
S	

Ranks

b	K	2	08,0	00,00
	K	2	4,20	21,00
	T	10		

Test Stat

N	000,0
V	21,0
Z	-1,37
A	100,
E	222,
S	

Ranks

b	K	2	00,8	00,00
	K	2	00,3	12,00
	T	10		

Test Stat

N	000,2
V	17,0
Z	-2,22
A	020,
E	032,
S	

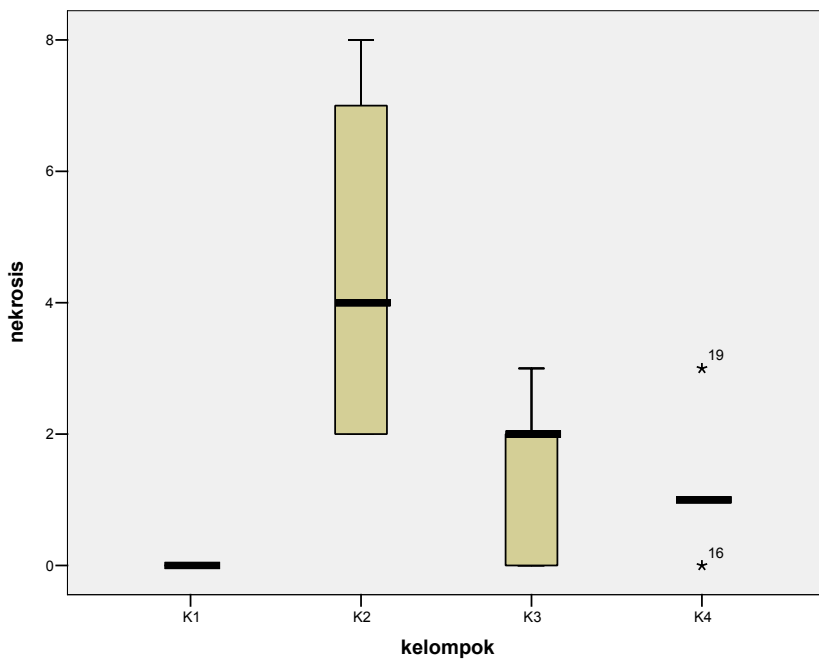
**Ranks**

b	K	5	7,60	00,80
	K	5	3,40	00,17
	T	10		

**Test Stat**

N	5,000
V	0,170
Z	-2,22
A	,026
E	,032

**C. Hasil analisa uji statistika antar kelompok terhadap jumlah sel yang mengalami degenerasi hidropik**



Test 0

10,1 3 10,1 100,

### Kruskal-Wallis Test

Test

C 11,6  
b 3  
A 800,

### Mann-Whitney Test

Ranks

n K 2 3,00 12,00  
K 2 8,00 40,00  
T 10

Test Stat

M 000,  
V 12,0  
Σ -2,76  
A 002,  
E 808,  
S

Ranks

n K 2 7,20 36,00  
K 2 3,80 19,00  
T 10

Test Stat

N	4,000
V	19,0
Z	-1,8
A	,000
E	,095
S	

Ranks

n	K	5	00,7	00,88
	K	5	04,3	17,00
	T	10		

Test Stat

N	5,000
V	17,0
Z	-2,2
A	,020
E	,032
S	

Ranks

n	K	5	27,0	28,20
	K	5	23,0	26,20
	T	10		

Test Stat

N	11,5
V	20,5
Z	-2,10
A	,820
E	,841
S	

