

# Interaksi Ekstrak Etanol Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.)Nees) dengan Glibenklamid terhadap Ekspresi Gen CYP3A4 pada Kultur Sel HepG2

(Interaction of sambiloto ethanol extract (*Andrographis paniculata* (Burm.F.)Nees) with glibenclamide towards CYP3A4 gene expression in HEPG2 cell line)

Andzar Fikranus Shofa<sup>1,2\*</sup>, Anny Victor Purba<sup>1</sup>, & Siswa Setyahadi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Pancasila

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, STIKES Mitra Keluarga, Bekasi

## Keywords:

HepG2; CYP3A4; gene expression; sambiloto; glibenclamide; diabetes mellitus.

## Kata Kunci:

HepG2; CYP3A4; ekspresi gen; sambiloto; glibenklamid; diabetes melitus.

**ABSTRACT:** Diabetes mellitus is one of the chronic metabolic diseases characterized by hyperglycemia. Various therapies are done to overcome hyperglycemia, either with oral antidiabetic drugs or plants that have antidiabetic properties. Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.)Nees) is one of antidiabetic plants that is widely used by Indonesian people. However, in many cases, the combination of herbs with synthesis drugs causes interaction when used at the same time. This study was aimed to obtain interaction data of the sambiloto extract with glibenclamide towards CYP3A4 gene expression in HepG2 cell line. The results of this study showed a decreased in the expression of CYP3A4 gene in a single sample test as well as a combination sample at concentrations of 50 and 100 µg/mL for green chiretta extract, glibenclamide and its combination decreased CYP3A4 gene expression respectively 0,82, 0,70; 0,89, 0,53; 0,84, 0,72. It can be concluded there is a decreased in the expression of CYP3A4 gene along with the increase of sample concentration.

**ABSTRAK:** Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia. Berbagai terapi dilakukan untuk mengatasi hiperglikemia, baik dengan menggunakan obat antidiabetes oral maupun tanaman herbal berkhasiat antidiabetes. Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.)Nees) merupakan salah satu herbal antidiabetes yang banyak dikonsumsi masyarakat Indonesia. Andrografolida merupakan zat aktif yang terdapat dalam sambiloto yang berperan sebagai agen antidiabetes. Namun, dalam banyak kasus kombinasi antara herbal dan obat sintesis menyebabkan interaksi jika digunakan pada waktu bersamaan. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh data interaksi ekstrak etanol herba sambiloto dengan glibenklamid terhadap ekspresi gen CYP3A4 pada kultur sel HepG2. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan ekspresi gen CYP3A4 pada pengujian sampel tunggal maupun kombinasi antara ekstrak etanol herba sambiloto dan glibenklamid dengan bertambahnya konsentrasi. Pada konsentrasi 50 dan 100 µg/mL sambiloto, glibenklamid, dan kombinasinya menyebabkan penurunan ekspresi gen CYP3A4 sekitar 0,82, 0,70; 0,89, 0,53; 0,84, 0,72. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan terjadi penurunan ekspresi gen CYP3A4 dengan bertambahnya konsentrasi sampel.

Access this article

DOI: [10.29208/jsfk.2017.4.1.189](https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.189)



## PENDAHULUAN

Data studi global menunjukkan tahun 2011 penderita diabetes melitus telah mencapai 366 juta orang. Jumlah ini akan terus meningkat hingga mencapai 522 juta jiwa pada tahun 2030 jika tidak ada penanganan yang serius terkait penyakit diabetes melitus. Diabetes melitus menjadi penyebab kematian dari 4,6 juta orang yang tidak

mendapatkan penanganan serius. Selain itu, biaya yang dibutuhkan untuk penyakit diabetes melitus mencapai 465 USD [1].

Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2008 menunjukkan prevalensi diabetes melitus di Indonesia mencapai 57%. Tahun 2012 jumlah penderita diabetes di dunia mencapai 371 juta orang, dengan penderita diabetes tipe 2 mencapai 95% dan penderita diabetes tipe 1 hanya

\*Corresponding Author: Andzar Fikranus Shofa  
Program Studi Farmasi, STIKES Mitra Keluarga,  
Margahayu, Bekasi Timur, 17113.  
Email: andzar\_92@yahoo.com

Article History:  
Received: 08 Oct 2017  
Accepted: 20 Nov 2017  
Published: 30 Nov 2017

5% [2,3]. Tingginya prevalensi diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh 2 faktor resiko, yaitu faktor resiko absolut (jenis kelamin) dan faktor resiko relatif (merokok, tingkat pendidikan, pekerjaan, aktivitas fisik, konsumsi alkohol, indeks massa tubuh, serta usia) [4].

Diabetes melitus tipe 2 menjadi salah satu penyakit yang banyak menyerang orang dewasa. Penyebab diabetes melitus tipe 2 terjadi karena jaringan yang memproduksi insulin mengalami penurunan sensitivitas, dapat juga dikarenakan respon sel  $\beta$  Langerhans pankreas terhadap glukosa menurun. Kerusakan tersebut diperparah dengan terjadinya hiperglikemia. Namun, kedua kerusakan tersebut dapat diperbaiki dengan terapi untuk mengurangi hiperglikemia [5].

Salah satu terapi untuk mengurangi hiperglikemia yaitu dengan menggunakan obat-obatan antidiabetes oral khusus untuk diabetes tipe 2. Umumnya, obat-obatan ini merupakan obat sintesis yang dijual secara komersil. Namun, penggunaan obat antidiabetes sintesis membutuhkan biaya yang mahal dan menimbulkan efek samping. Beberapa gejala efek samping yang ditimbulkan diantaranya kembung dan diare. Efek samping lain yang dapat ditimbulkan adalah peningkatan resiko infark miokard dan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular. Berdasarkan hal tersebut, pengobatan diabetes beralih ke pengobatan tradisional menggunakan tanaman herbal berkhasiat antidiabetes [6].

Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.)Nees) merupakan salah satu herbal antidiabetes yang banyak dikonsumsi masyarakat. Aktivitas antidiabetes sambiloto dikaji dalam beberapa penelitian, baik secara in vitro maupun in vivo. Dalam uji aktivitas antidiabetes secara in vitro, sambiloto mampu meningkatkan sekresi insulin serta menghambat  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase [7,8]. Secara in vivo, aktivitas antidiabetes ekstrak etanol dan air herba sambiloto dilakukan terhadap tikus jantan menggunakan metode tes toleransi glukosa oral yang diinduksi aloksan [9,10]. Senyawa lakton yang terdapat dalam sambiloto, yaitu andrografolida merupakan zat aktif yang bertanggung jawab sebagai agen antidiabetes [11].

Namun, dalam banyak kasus kombinasi herbal dengan obat sintesis menyebabkan interaksi. Senyawa yang terdapat dalam herbal dapat berinteraksi dengan obat sintesis jika digunakan dalam waktu yang bersamaan [12]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa herba sambiloto merupakan inhibitor kompetitif enzim CYP3A4 pada manusia, dimana Glibenklamid dimetabolisme oleh enzim tersebut [13,14]. Oleh karena itu, berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh interaksi ekstrak etanol herba sambiloto dengan glibenklamid terhadap ekspresi gen CYP3A4 pada kultur sel HepG2. Disamping itu, penelitian ini bertujuan untuk memperoleh data pengaruh interaksi ekstrak etanol sambiloto dengan glibenklamid terhadap ekspresi gen CYP3A4 pada kultur sel HepG2.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Simplisia herba sambiloto diperoleh dari Balitro, glibenklamid, Dulbecco minimal essential medium (DMEM), foetal bovine serum (FBS), dimetil sulfoksida (DMSO), trizole isolation reagent, isopropil alkohol, air bebas RNase, primer  $\beta$ -actin dan CYP3A4, kit one-step qRT-PCR KAPA SYBR Fast Bio-Rad.

### Pembuatan Ekstrak Etanol Herba Sambiloto

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan cara mengekstraksi 1000 g serbuk simplisia sambiloto menggunakan metode maserasi. Maserat yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan rotary evaporator pada suhu 50°C.

### Kultur Sel HepG2

Kultur sel HepG2 dilakukan dengan beberapa tahapan, yaitu pencairan stok beku (thawing), subkultur, dan pembuatan stok beku (frozen stock). Pencairan stok beku dilakukan menggunakan medium DMEM dengan FBS 10%. Kultur sel dilakukan pada suhu 37°C dengan CO<sub>2</sub> 5%. Kultur sel tersebut dilakukan subkultur jika sel

**Tabel 1.** Primer CYP3A4 dan  $\beta$ -actin.

Gen	Primer	Sequence
CYP3A4	Forward	5-CTCAAGGAGATGGTCCCTATCATTGC-3
	Reverse	5-TAGGCCCCAAAGACGTCTTTCAAGG-3
$\beta$ -actin	Forward	5-CTGGCACCCAGCACAAATG-3
	Reverse	5-GCCGATCCACACGGAGTACT-3

sudah membentuk lapisan monolayer pada dasar wadah. Subkultur dilakukan dengan mengganti medium DMEM lama dengan medium DMEM baru. Proses selanjutnya pembuatan stok beku dilakukan dengan memindahkan kultur sel ke dalam tabung kriopreservasi 1,8 mL. Tabung berisi kultur sel dimasukkan ke dalam freezer  $-80^{\circ}\text{C}$  selama semalam, kemudian dipindahkan kembali ke dalam cryotank berisi nitrogen cair ( $-196^{\circ}\text{C}$ ).

#### Uji Sitotoksik Bahan

Bahan yang akan diujikan terlebih dahulu dilakukan uji sitotoksik dengan metode Methylthiazol Tetrazolium (MTT). Sel HepG2 dikultur dalam DMEM lengkap dengan konsentrasi FBS 10%. Selanjutnya, ekstrak etanol herba sambiloto dan glibenklamid ditimbang 10 mg dan dilarutkan dalam 200  $\mu\text{L}$  DMSO. Kemudian, dibuat larutan dengan konsentrasi 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25 ppm untuk pengujian sitotoksik. Data yang diperoleh adalah data absorbansi dari masing-masing bahan yang diuji sitotoksik. Data tersebut digunakan untuk menghitung prosentase kehidupan sel HepG2. Hasil perhitungan data absorbansi dibuat kurva dan dibuat persamaan regresi linier. Persamaan regresi linier ini digunakan untuk menentukan nilai IC50 masing-masing bahan.

#### Pengujian Sampel

Pengujian bahan uji seperti ekstrak etanol herba sambiloto, glibenklamid, dan kombinasi ekstrak dan glibenklamid dilakukan terhadap sel HepG2 yang telah dikultur dalam DMEM lengkap dengan konsentrasi FBS 10%. Sebanyak 10 mg ekstrak etanol herba sambiloto dan glibenklamid dilarutkan dalam 200  $\mu\text{L}$  DMSO untuk membuat larutan stok 50000 ppm. Selanjutnya dibuat seri konsentrasi 100, 50, 25, 12,5, 6,25 ppm untuk konsentrasi pengujian. Selain itu, untuk pengujian kombinasi dilakukan dengan konsentrasi yang sama seperti di atas dengan perbandingan 1:1. Sebanyak 350  $\mu\text{L}$  media mengandung ekstrak herba sambiloto, glibenklamid dan kombinasi ekstrak dan glibenklamid yang telah dibuat konsentrasinya dimasukkan ke dalam sumuran microplate sebanyak tiga kali ulangan. Microplate kemudian diinkubasi kembali pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  dengan  $\text{CO}_2$  5% selama 48 jam.

#### Isolasi RNA

Isolasi RNA dilakukan dengan menggunakan Trizole isolation reagent sesuai dengan petunjuk dari manufaktur. Pengukuran konsentrasi serta kemurnian RNA pada panjang gelombang 260 dan 280 nm. Untuk menjaga larutan RNA tetap baik pada suhu  $-70^{\circ}\text{C}$  sebelum melakukan proses akhir Real Time RT-PCR.

**Tabel 2.** Data konsentrasi dan kemurnian RNA ekstrak etanol herba sambiloto (S), glibenklamid (G) dan kombinasi ekstrak+glibenklamid (K) dengan kontrol (C).

No	Kode Sampel	Konsentrasi RNA (ng/ $\mu\text{L}$ ) / Kemurnian RNA (A260/A280)		
		1	2	3
1	C	22,51 / 1,859	68,94 / 1,789	38,83 / 2,054
2	G1	20,38 / 2,020	26,26 / 2,214	28,82 / 1,894
3	G2	17,88 / 2,019	19,94 / 2,011	31,38 / 2,077
4	G3	32,21 / 2,09	178,8 / 1,959	39,36 / 2,121
5	G4	43,75 / 2,049	59,54 / 2,019	665,4 / 1,829
6	G5	116,7 / 1,906	32,51 / 2,198	84,08 / 2,028
7	S1	260,7 / 1,904	441,6 / 1,805	113,7 / 1,919
8	S2	35,62 / 1,868	90,68 / 2,007	346,2 / 1,937
9	S3	16,79 / 2,001	18,51 / 2,043	21,25 / 1,777
10	S4	76,31 / 1,836	16,51 / 2,142	61,66 / 1,972
11	S5	26,66 / 2,001	30,80 / 2,033	31,10 / 2,073
12	K1	155,5 / 2,076	261,5 / 2,173	181,4 / 2,055
13	K2	87,24 / 1,815	23,24 / 2,011	182,4 / 2,081
14	K3	109 / 1,959	329,8 / 1,891	72,04 / 1,745
15	K4	40,92 / 2,039	299,1 / 2,077	50,40 / 1,909
16	K5	42,90 / 2,092	825,7 / 1,937	93,03 / 1,824

### Real Time RT-PCR

Preparasi sampel untuk tahap ini dilakukan dengan mencampurkan 10 pmol/ $\mu$ L tiap primer forward dan reverse CYP3A4 dan  $\beta$ -actin sebanyak 0,4  $\mu$ L, 10  $\mu$ L KAPA SYBR master mix, 0,4  $\mu$ L KAPA RT, 25 ng/ $\mu$ L template RNA sebanyak 2  $\mu$ L, dan 6,8  $\mu$ L RNase free water.

### Analisis Data Real Time RT-PCR

Data berupa nilai ambang (Ct). Data tersebut dianalisa dengan metode yang dijelaskan Pfaffl. Data tersebut digunakan untuk mengetahui perbedaan ekspresi gen CYP3A4 antara kelompok pemberian tunggal (ekstrak herba sambiloto dan glibenklamid) dan kombinasi (ekstrak herba sambiloto dengan glibenklamid) yang dibandingkan dengan kontrol negatif.

## HASIL DAN DISKUSI

Pada [Tabel 2](#) tentang konsentrasi dan kemurnian RNA menunjukkan bahwa total RNA hasil isolasi sangat sedikit. Berdasarkan protokol isolasi RNA sesuai manufaktur konsentrasi RNA yang seharusnya adalah 5 – 7  $\mu$ g dan jumlah sel yang digunakan 1 x 10<sup>6</sup>/1000 $\mu$ L. Minimnya konsentrasi total RNA hasil isolasi disebabkan oleh kecilnya jumlah sel yang digunakan pada pengujian sampel, yaitu 2x10<sup>5</sup>/350 $\mu$ L. Kecilnya konsentrasi RNA yang didapat tidak berpengaruh terhadap proses dari Real Time RT-PCR, karena dengan metode tersebut dapat digunakan dengan jumlah sampel yang sangat sedikit. Selain itu, pada [Tabel 2](#) tersebut dapat dilihat nilai kemurnian RNA. Penentuan kemurnian RNA didasari pada rasio antara A260/A280. Dalam spektrofotometer, larutan isolat RNA dilewatkan pada panjang gelombang A260 dan A280. Selain itu, larutan isolat RNA dapat menyerap sinar UV pada panjang gelombang A260. Perbedaan antara A260/A280 menentukan tingkat kemurnian RNA dimana ideal absorbansinya berkisar antara 2,00 $\pm$ 0.05, dengan nilai A260/A280 sama dengan 2 memiliki kemurnian RNA 100%. Pada tabel tersebut nilai A260/A280 sangat bervariasi. Hal ini menandakan bahwa proses isolasi RNA belum sempurna, dimana masih terdapat pengotor-pengotor yang ikut terbawa saat isolasi seperti protein dan DNA. Larutan isolat RNA disimpan pada suhu -80°C untuk menghindari kontaminasi dengan RNase serta degradasi RNA akibat suhu.

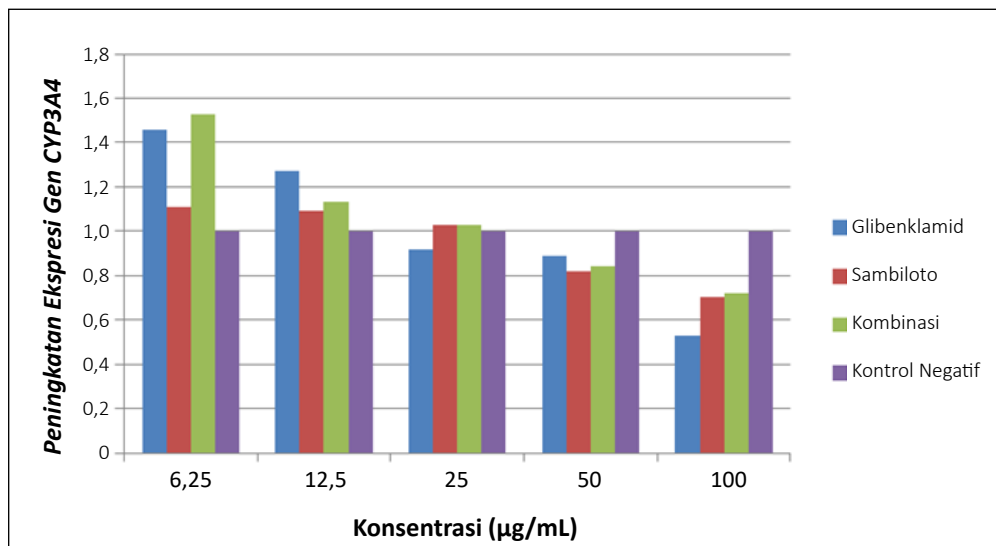
Berdasarkan [Tabel 3](#) dan [Gambar 1](#) dapat dilihat perbedaan ekspresi gen CYP3A4 terhadap masing-masing bahan uji, yaitu glibenklamid, ekstrak etanol herba sambiloto, dan kombinasi ekstrak dan glibenklamid. Pada bahan uji glibenklamid, terjadi penurunan ekspresi gen

CYP3A4 pada konsentrasi 100, 50, dan 25  $\mu$ g/mL. Namun, pada konsentrasi 12,5 dan 6,25  $\mu$ g/mL terjadi peningkatan ekspresi gen sebesar 1,27 dan 1,46 dibandingkan dengan kontrol negatif. Sesuai dengan data dari [https://www.drugbank.ca/biodb/bio\\_entities/BE0002638](https://www.drugbank.ca/biodb/bio_entities/BE0002638) bahwa glibenklamid selain berperan sebagai substrat juga sebagai inhibitor ekspresi gen CYP3A4.

Kemudian pada sampel ekstrak etanol herba sambiloto terjadi penurunan ekspresi gen CYP3A4 pada konsentrasi 50 dan 100  $\mu$ g/mL, sementara peningkatan ekspresi terjadi pada konsentrasi 25, 12,5, dan 6,25  $\mu$ g/mL sebesar 1,03, 1,09, dan 1,11. Kondisi tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Qiu F dkk dimana peningkatan konsentrasi ekstrak akan menurunkan ekspresi gen CYP3A4. Hal tersebut disebabkan konstituen yang berperan, yaitu andrografolid merupakan antagonis dari reseptor pregnan-X (PXR), sehingga menyebabkan tidak teraktivasi PXR dan kompleks heterodimer dengan reseptor retinoid-X (RXR) tidak terbentuk. Pada keadaan induksi, kompleks tersebut terikat pada xenobiotic-responsive enhancer module (XREM) yang terletak pada bagian distal dan proksimal promotor gen CYP3A4 menyebabkan peningkatan transkripsi gen CYP3A4, sehingga meningkatkan ekspresi gen CYP3A4. Namun, pada penelitian ini, hal tersebut tidak terjadi

**Tabel 3.** Data ekspresi gen CYP3A4 ekstrak etanol herba sambiloto (S), glibenklamid (G) dan kombinasi ekstrak dan glibenklamid (K) dibandingkan dengan kontrol negatif (C-).

No	Kode Sampel	Konsentrasi ( $\mu$ g/mL)	Ekspresi Gen
1	C (-)	-	1
2	G5	6,25	1,46
3	G4	12,5	1,27
4	G3	25	0,92
5	G2	50	0,89
6	G1	100	0,53
7	S5	6,25	1,11
8	S4	12,5	1,09
9	S3	25	1,03
10	S2	50	0,82
11	S1	100	0,70
12	K5	6,25	1,53
13	K4	12,5	1,13
14	K3	25	1,03
15	K2	50	0,84
16	K1	100	0,72



**Gambar 1.** Hubungan antara pemberian Glibenklamid, Ekstrak Etanol Herba Sambiloto dan Kombinasi Ekstrak dan Glibenklamid dengan berbagai konsentrasi terhadap ekspresi gen CYP3A4 pada kultur sel HepG2 yang dibandingkan dengan kontrol negatif.

karena tidak terbentuknya kompleks heterodimer antara PXR dan RXR, sehingga terjadi penghambatan ekspresi gen jika dibandingkan dengan kontrol negatif.

Selanjutnya pada sampel kombinasi, yaitu ekstrak dan glibenklamid peningkatan konsentrasi kombinasi dari ekstrak dan glibenklamid menyebabkan penurunan ekspresi gen CYP3A4 jika dibandingkan dengan kontrol negatif. Hal tersebut sesuai dengan data ekspresi gen pada pemberian tunggalnya, dimana peningkatan konsentrasi menurunkan ekspresi gen CYP3A4. Pada kondisi ini, penurunan ekspresi gen CYP3A4 dari kombinasi tersebut dapat menurunkan sekresi enzim CYP3A4, sehingga akan mempengaruhi konsentrasi plasma pada kedua obat tersebut. Disisi lain, penurunan ekspresi gen CYP3A4 dari kombinasi akan memperpanjang masa kerja obat di dalam tubuh. Pada kasus lebih lanjut, penggunaan dengan intensitas tinggi pada penderita DM tipe 2 dapat menyebabkan hipoglikemia akibat pengaruh penurunan ekspresi gen CYP3A4 tersebut.

## KESIMPULAN

Rendemen ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) yang diperoleh adalah 15,62% dengan kadar air 36,07%. Data IC50 ekstrak kering sambiloto yang mengandung etanol 0% adalah 94,61 µg/mL dan IC50 glibenklamid terhadap sel HepG2 adalah 168,88 µg/mL. Ekspresi gen gen CYP3A4 pada kultur sel HepG2 mengalami penurunan seiring dengan peningkatan konsentrasi pengujian.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada ibu Dr. Churiah, M.Si., bapak Sabar Pambudi, S.Si., PhD., dan Fakultas Farmasi Universitas Pancasila yang telah memberikan bantuan, bimbingan serta fasilitasnya, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

## REFERENSI

- [1] International Diabetes Federation. (2011). IDF Diabetes Atlas 5<sup>th</sup> Edition. Retrieved September, 18 2017, from <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/20-atlas-5th-edition.html>.
- [2] Bennett, P. (2008). Epidemiology of type 2 diabetes mellitus. Dalam: Le Roith et. al. Diabetes mellitus a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 43(1), 544–547.
- [3] Harding, AH. (2003). Dietary fat and risk of clinic type diabetes. American Journal of Epidemiology, 15(1), 150–159.
- [4] Teixeira-Lemos, E., Reis, F., Teixeira, F., & Nunes, S. (2011). Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. Cardiovascular Diabetology, 10(1), 12.
- [5] Katzung, BG. (2002). Farmakologi Dasar dan Klinik. Ed VIII. Diterjemahkan oleh Dripta Sjabana. Surabaya: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- [6] Purwatresna, E. (2012). Aktivitas antidiabetes ekstrak air dan etanol daun sirsak secara in vitro melalui inhibisi enzim α-glukosidase (Skripsi). Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- [7] Wibudi, A., Kiranadi, B., Manalu, W., & Suyono, S. (2008). The traditional plant, *Andrographis paniculata* (Sambiloto), exhibits insulin-releasing actions in vitro. Acta Medica Indonesiana, 40(2), 63–68.
- [8] Subramanian, R., Asmawi, M. Z., & Sadikun, A. (2008). In vitro alpha-glucosidase and alpha-amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. Acta Biochimica Polonica, 55(2), 391–398.

- [9] Soetarno, S., Sukandar, E. Y., Sukrasno, S., & Yuwono, A. (2009). Aktivitas hipoglisemik ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees, Acanthaceae). *Jurnal Matematika & Sains*, 4(2), 62–69.
- [10] Yulinah, E., Sukrasno, S., & Fitri, M. A. (2009). Aktivitas antidiabetika ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees (Acanthaceae)). *Jurnal Matematika & Sains*, 6(1), 13–20.
- [11] Ulbritch, C., & Seamon, E. (2010). Natural standar herbal pharmacotherapy. Missouri: Elsevier inc, 488–489.
- [12] Pekthong, D., Blanchard, N., Abadie, C., Bonet, A., Heyd, B., Mantion, G., ... & Martin, H. (2009). Effects of *Andrographis paniculata* extract and Andrographolide on hepatic cytochrome P450 mRNA expression and monooxygenase activities after in vivo administration to rats and in vitro in rat and human hepatocyte cultures. *Chemico-Biological Interactions*, 179(2), 247–255.
- [13] Pekthong, D., Martin, H., Abadie, C., Bonet, A., Heyd, B., Mantion, G., & Richert, L. (2008). Differential inhibition of rat and human hepatic cytochrome P450 by *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(3), 432–440.
- [14] Zhou, L., Naraharisetti, S. B., Liu, L., Wang, H., Lin, Y. S., Isoherranen, N., ... & Mao, Q. (2010). Contributions of human cytochrome P450 enzymes to glyburide metabolism. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 31(4), 228–242.



Copyright © 2017 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)