



PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Nees.) TERHADAP SIKLUS ESTRUS MENCIT (*Mus musculus* L. Swiss Webster)

Nadayatul Khaira Huda¹, Ramadhan Sumarmin^{2*}, Yuni Ahda²

¹Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas,
Jl. Prof Dr Mohammad Hatta, Limau Manis Padang, Sumatera Barat, 25132

²Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri
Padang, Jl. Prof. Dr. Hamka Kampus Air Tawar, Padang, 25131, Telp. (0751) 44375
Sumatera Barat, Indonesia

nadiahuda66@gmail.com, ramadhan_unp@yahoo.com, ahdayuni@yahoo.com

ABSTRACT

Traditional medicine substances which come from plants have been used by society since long time ago. One of them which usually used is Sambiloto plant. Even though sambiloto has numerous of benefits but utilizing of this substance is still inappropriate dose. This case is anxious that it will bring about harmfulness, if it is consummated in numerous doses, especially for woman who having a pregnancy. Its causes are as anti-fertile and abortifasien. Based on the case above, researcher studied to find out the effect extract sambiloto toward mouse's reproduction cycle. This Research is experimental research where used RAL design, 4 treatments and 6 repeating. Extract of sambiloto was given to mouse by *gavage* while 25 days (5 normal cycle). Extract was given by doses 2 mg/kgbb, 4 mg/kgbb, and 6 mg/kgbb. Observation of estrus cycle length was be done by constructing of apusan vagina. The data which was collected was analyzed by (ANOVA) significance grade 0, 05 and it was continued by *Duncan New Multiple Range Test* (DNMRT). The finding showed that there was transformation toward estrus cycle length. In group control (0 mg/kgbb) has significant effect, if it is compared by experiments group; 2 mg/kgbb(P1), 4 mg/kgbb(P2), 6 mg/kgbb(P3). The research's result also showed that using extract of sambiloto could be an herbal contraceptive. Thus, it was conclude extract sambiloto by doses 2 mg/kgbb(P1), 4 mg/kgbb(P2), and 6 mg/kgbb(P3) give significant effect to lengthen mouse's estrus cycle.

Key word: Reproduction cycle, Mouse (*Mus musculus* L) Swiss Webster, extract of Sambiloto.

PENDAHULUAN

Obot-obat tradisional pada umumnya berasal dari tumbuh-tumbuhan yang banyak tumbuh di lingkungan tempat tinggal masyarakat. Salah satu tumbuhan yang dijadikan obat tradisional adalah sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.). Secara awam,

masyarakat menggunakan seduhan dari tumbuhan sambiloto untuk mengatasi berbagai penyakit yang dideritanya seperti flu, demam, diabetes dan lain sebagainya.

Sudah banyak dilakukan uji khasiat sambiloto pada hewan, sebagian menggunakan darah manusia yang diuji

secara *invitro*. Zoha *et al.* (1989) melaporkan adanya efek antifertilitas *Andrographis paniculata* Nees. terhadap mencit betina. Penelitian dari *Beijing Medical College Physiology Department* juga melaporkan efek nyata terhadap berakhirnya kehamilan pada mencit pada saat implantasi, awal, pertengahan, maupun pada stadium akhir kehamilan. Sambiloto mungkin memiliki efek berlawanan terhadap progesteron endogen sehingga menyebabkan aborsi. Penelitian Chang & But (1986) secara *in vivo* terhadap mencit dan kelinci bunting juga menunjukkan kemungkinan adanya aktifitas aborsi (Setyawati, 2009).

Pada penelitian ini dilakukan uji terhadap siklus reproduksi mencit yang diberi ekstrak sambiloto, apakah ekstrak sambiloto berpengaruh terhadap siklus reproduksi mencit tersebut. Pada siklus reproduksi ini yang akan diteliti oleh penulis adalah siklus estrus dan sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang reproduksi dan kebijakan pemerintah dalam program keluarga berencana, yang menyarankan masyarakat mengkonsumsi obat KB untuk mengatur kelahiran tetapi saat ini obat KB masih tergolong mahal dan juga dapat menimbulkan efek samping akibat ketidakcocokan dengan konsumen maka dilakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak sambiloto terhadap siklus reproduksi mencit (*Mus musculus* L.) Swiss Webster.

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) tumbuh liar di tempat terbuka, seperti di kebun, tepi sungai, tanah kosong yang agak lembab atau pekarangan. Tumbuh di daratan rendah sampai ketinggian 700 mdpl. Terna semusim, tinggi 50-90 cm, batang disertai banyak cabang berbentuk segi empat dengan nodus yang membesar. Daun

tunggal, bertangkai pendek, letak berhadapan bersilang, bentuk lanset, pangkal runcing, ujung meruncing, tepi rata, permukaan atas hijau tua, bagian bawah hijau muda, panjang 2-8 cm, lebar 1-3 cm. Perbungaan bercabang membentuk malai, keluar dari ujung batang atau ketiak daun. Bunga berbentuk tabung kecil-kecil, berwarna putih bernoda ungu. Buah kapsul berbentuk jorong, panjang sekitar 1,5 cm, lebar 0,5 cm, pangkal dan ujung tajam, bila masak akan pecah membujur menjadi empat keping biji gepeng, kecil-kecil, warnanya coklat muda. Perbanyakkan dengan biji atau stek batang (Tampubolon, 1995).

Herba ini rasanya pahit dan berkhasiat sebagai anti bakteri, anti radang, penghilang nyeri (analgesik), pereda demam (antipiretik), menghilangkan panas dalam, menghilangkan lebam, penawar racun (detoksikasi) dan detumescent (Dalimartha, 1999).

Siklus reproduksi pada hewan primata umumnya dan manusia khususnya, dikenal dengan siklus menstruasi. Siklus ini erat hubungannya dengan perkembangan folikel telur dan endometrium uterus. Siklus ini dikendalikan oleh hormon-hormon reproduksi yang dihasilkan oleh hipotalamus, hipofisis dan ovarium. Siklus reproduksi yang lain dan identik dengan hewan mamalia primata juga terjadi pada hewan mamalia nonprimata yang dikenal dengan siklus estrus. Siklus ini juga memiliki empat fase yaitu : diestrus, proestrus, estrus dan metestrus (postestrus). Pada fase estrus terjadi ovulasi dan pada fase ini juga terjadi puncak birahi pada hewan betina dan siap menerima hewan jantan untuk kopulasi. Selain fase estrus, hewan betina tidak mau melayani hewan jantan untuk kopulasi (Rugh, 1968).

Dalam satu siklus berahi terjadi perubahan-perubahan fisiologik dari alat kelamin betina. Perubahan ini bersifat sambung menyambung satu sama lain, hingga akhirnya bertemu kembali pada permulaanya. Pada umumnya yang disebut permulaan adalah timbulnya gejala berahi itu sendiri. Untuk memperoleh dasar yang lebih baik dalam menerangkan fisiologi kelamin, sering pula peristiwa ovulasi yang mengikuti kejadian berahi digunakan sebagai titik permulaan dari siklus berahi, sedangkan untuk dapat menerangkan siklus berahi berdasarkan gejala yang terlihat dari luar tubuh, satu siklus berahi terbagi menjadi 4 fase, yaitu: proestrus, estrus, metestrus dan diestrus (Partodiharjo, 1982).

Proestrus adalah fase persiapan. Fase ini biasanya pendek, gejala yang terlihat berupa perubahan-perubahan tingkah laku dan perubahan alat kelamin bagian luar. Tingkah laku betina agak lain dengan kebiasaannya, misalnya menjadi sedikit gelisah, memperdengarkan suara yang tidak biasa terdengar atau malah diam saja. Alat kelamin betina luar mulai memperlihatkan tanda-tanda bahwa terjadi peningkatan peredaran darah di daerah itu. Meskipun telah ada perubahan yang menimbulkan gairah sex, namun hewan betina ini masih menolak pejantan yang datang karena tertarik oleh perubahan tingkah laku tersebut (Partodiharjo, 1982).

Estrus adalah fase yang terpenting dalam siklus berahi, karena dalam fase ini hewan betina memperlihatkan gejala yang khusus untuk tiap-tiap jenis hewan dan dalam fase ini pula hewan betina mau menerima pejantan untuk kopulasi. Ciri khas dari estrus adalah terjadinya kopulasi (Partodiharjo, 1982).

Metestrus adalah fase dalam siklus berahi yang terjadi segera setelah estrus selesai. Gejala yang dapat dilihat dari luar

tidak terlihat nyata, namun pada umumnya masih didapatkan sisa-sisa gejala estrus. Bedanya dengan estrus ialah bahwa meskipun gejala estrus masih dapat dilihat tetapi hewan betina telah menolak pejantan untuk aktivitas kopulasi. Serviks telah menutup, kelenjar-kelenjar serviks merubah sifat hasil sekresinya dari cair menjadi kental. Lendir kental ini berfungsi sebagai sumbat lumen serviks (Partodiharjo, 1982).

Diestrus adalah fase dalam siklus berahi yang ditandai dengan tidak adanya kebuntingan, tidak adanya aktivitas kelamin dan hewan menjadi tenang. Dari periode permulaan diestrus, endometrium masih memperlihatkan kegiatan, yaitu pertumbuhan kelenjar-kelenjar endometrium dari panjang menjadi berkelok-kelok dan banyak diantaranya yang berkelok hingga membentuk spiral. Tetapi pada pertengahan fase diestrus kegiatan-kegiatan endometrium ini berdegenerasi yang akhirnya hanya tinggal kelenjar-kelenjar permukaan yang cetek. Dalam periode permulaan diestrus, *corpus hemorrhagicum* mengerut karena di bawah lapisan hemorhagik ini tumbuh sel-sel kuning yang disebut luteum. Diestrus adalah fase yang terlama diantara fase-fase yang terdapat dalam siklus berahi (Partodiharjo, 1982).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret 2013 sampai dengan April 2013 dengan metode eksperimen. Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang mencit, botol minum, penggiling simplesia tumbuhan, timbangan, gelas ukur, pipet tetes, batang pengaduk, mikroskop stereo, kaca objek, kaca penutup. Sedangkan bahan yang digunakan yaitu mencit betina, air,

makanan mencit, tissue, tumbuhan sambiloto, *cotton bud* dan *metilen blue*.

Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Mencit dibagi dalam 4 kelompok, tiap kelompok terdiri atas 6 ekor mencit. Mencit (*Mus musculus* L.) Swiss Webster dipelihara dalam kandang berupa baskom plastik dan diberi alas sekam. Mencit diberi ekstrak sambiloto, dengan dosis 0,0052 mg/ekor mencit untuk kelompok perlakuan 1 (P1), 0,0104 mg/ekor mencit untuk kelompok perlakuan 2 (P2) dan 0,0156 mg/ekor mencit untuk kelompok perlakuan 3 (P3) setiap hari selama lima siklus estrus dengan cara menggavage kepada mencit yang diujikan sedangkan kelompok kontrol tidak diberi ekstrak sambiloto. Data yang diperoleh dari hasil penelitian diolah secara statistik dengan menggunakan analisis sidik ragam (ANOVA) pada taraf signifikansi 0,05 dan dilanjutkan dengan uji *Duncan New Multiple Range Test* (DNMRT).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan terhadap panjang siklus estrus mencit (*Mus musculus* L.) Swiss Webster yang diberi perlakuan ekstrak sambiloto selama 25 hari dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Tabel rata-rata panjang siklus estrus mencit

P	Rata-rata Panjang Siklus Estrus Mencit (Hari)						Jumlah	Rata-rata
	1	2	3	4	5	6		
A	6	6	6	6	6	6	36	6
B	8	9,6	8,8	9,6	9,6	8	53,6	8,93
C	8	8	12	8	8	12	56	9,33
D	8	8	1	1	9,	1	61,	10,27

			2	2	6	2	6	
UML	3	3	3	3	3	3	20	8,63
AH	0	1,6	8,8	5,6	3,2	8	7,2	

Hasil pengolahan statistik didapatkan hasil bahwa $F_{hitung} > F_{tabel}$. Berarti pemberian ekstrak sambiloto mempengaruhi siklus estrus mencit (*Mus musculus* L.). Pada perlakuan (konsentrasi), $F_{hitung} > F_{tabel}$ 5% berarti berbeda nyata. Uji dilanjutkan dengan uji lanjut DNMRT pada taraf signifikansi 0,05 dan didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 2. Tabel uji lanjut DNMRT rata-rata panjang siklus estrus mencit

Perlakuan	rata-rata panjang siklus estrus mencit	beda dengan			Notasi
		2mg /kg bb	4mg /kg bb	6mg /kg bb	
A	6				a
B	8,93	2,93			b
C	9,33	0,4	3,33		b
D	10,27	0,94	1,34	4,27	b
LSR		4,366	4,588	4,706	

Ket: Angka-angka yang diikuti huruf kecil yang tidak sama berbeda nyata pada taraf signifikansi 0,05 (uji lanjut DNMRT).

Hasil pemberian ekstrak sambiloto terhadap siklus estrus menunjukkan adanya perpanjangan siklus. Pada Tabel 1 terlihat perbandingan panjang siklus estrus pada kelompok kontrol berbeda

nyata dengan kelompok perlakuan P1 (dosis 2 mg/kg bb), perlakuan P2 (dosis 4 mg/kg bb) dan perlakuan P3 (dosis 6 mg/kg bb). Sedangkan untuk perbandingan antar kelompok perlakuan terlihat bahwa, pada kelompok perlakuan P1 (dosis 2 mg/kg bb) tidak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P2 (dosis 4mg/kg bb) dan kelompok perlakuan P3 (dosis 6 mg/kg bb).

Hal tersebut menunjukkan bahwa peningkatan jumlah dosis ekstrak menyebabkan siklus estrus semakin panjang. Semakin meningkat jumlah dosis yang digunakan maka siklus estrus akan semakin panjang.

Pemberian ekstrak sambiloto 2 mg/kg bb, 4 mg/kg bb dan 6 mg/kg bb pada mencit menyebabkan terjadinya perubahan pada siklus reproduksi mencit yaitu diperpanjangnya siklus estrus mencit. Pada apusan vagina yang dibuat dapat diamati perubahan bentuk sel yang menandakan pergantian fase dalam siklus estrus. Perpanjangan siklus estrus terjadi mulai siklus estrus pertama sejak pemberian ekstrak sambiloto. Lama siklus estrus normal adalah 4-5 hari, setelah pemberian ekstrak sambiloto diperpanjang sampai 12 hari (± 3 kali panjang siklus normal).

Perpanjangan siklus estrus ini diduga terjadi karena adanya efek sambiloto yang dapat menurunkan tekanan darah. Seperti yang dilaporkan oleh Nuratmi (1996 dalam,2009), sambiloto juga dapat menurunkan kontraksi usus, menambah nafsu makan, menurunkan tekanan darah, melindungi kerusakan hati dan jantung yang bersifat reversibel dan memiliki aktivitas imunoregulator. Menurunnya tekanan darah menyebabkan sirkulasi darah melambat sehingga mempengaruhi kelancaran siklus estrus akibatnya siklus estrus menjadi tidak teratur.

Ketidakteraturan siklus estrus akibat menurunnya tekanan darah dikuatkan oleh pendapat Toelihere (1979) yang menyatakan, ketidakteraturan siklus estrus biasanya berhubungan dengan tekanan darah, emosional, nutrisi dan hormon. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa perpanjangan siklus estrus pada mencit terjadi akibat menurunnya tekanan darah mencit yang disebabkan oleh pemberian ekstrak sambiloto.

Berdasarkan hasil yang didapatkan, semua perlakuan yang diberikan pada mencit dapat memperpanjang siklus estrus. Perpanjangan siklus berbanding lurus dengan jumlah dosis yang digunakan, semakin meningkat jumlah dosis yang digunakan maka siklus estrus akan semakin diperpanjang. Selain untuk memperpanjang siklus estrus, diduga sambiloto juga dapat digunakan sebagai bahan kontrasepsi alami karena sambiloto memiliki zat-zat yang berkhasiat terhadap siklus reproduksi, seperti andrographolide dan flavonoid.

Perpanjangan siklus estrus mencit menyebabkan peluang terjadinya kehamilan berkurang. Siklus estrus pada umumnya adalah $\pm 4-5$ hari dengan empat fase dan salah satu fase pada siklus estrus mencit adalah fase estrus yang identik dengan masa subur pada manusia. Pada fase estrus inilah akan terjadi pembuahan dan kehamilan. Dalam siklus normal peluang untuk terjadinya kehamilan adalah 1 kali dalam 5 hari. Tetapi setelah mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak sambiloto, siklus estrus diperpanjang hingga 12 hari dengan empat fase dan datangnya fase estrus adalah 1 kali dalam 12 hari, maka peluang untuk terjadinya kehamilan juga akan semakin diperkecil (berkurang).

Kandungan andrografolid mampu meningkatkan sistem pertahanan tubuh

seperti, meningkatkan produksi sel darah putih yang menyerang bakteri dan benda asing lainnya. Peningkatan sistem imun oleh zat andrographolide sesuai dengan pendapat Prapanza dan Lukito (2003) dalam Prianggodigdoyo (2008). Prapanza dan Lukito menyatakan, kandungan zat aktif didalam sambiloto adalah zat andrografolid yang menghasilkan rasa pahit yang luar biasa pada sambiloto. Andrographolide berfungsi sebagai antipiretik, imunostimulan, antiinflamasi dan anti bakteri.

Dengan adanya khasiat/efek imunostimulan pada sambiloto maka sistem imun dalam tubuh mencit akan meningkat dan menyebabkan tubuh mencit tahan terhadap mikroorganisme penyebab penyakit. Tetapi, jika sistem imun tubuh terlalu tinggi (hipersensitif) maka, akan mengakibatkan tubuh terlalu selektif terhadap zat-zat yang masuk kedalam tubuh, sehingga tubuh menganggap semua zat dari luar yang masuk kedalam tubuh adalah benda asing, termasuk sperma.

Selain andrographolide, kandungan flavonoid pada sambiloto juga diduga dapat menghambat kehamilan, karena flavonoid dapat mempengaruhi produksi FSH dan LH oleh kelenjar hipofisis. Flavonoid akan menghambat hipofisis untuk mengeluarkan FSH dan LH sehingga sifat asam pada serviks tetap dipertahankan. Hal ini menjadikan sperma tidak dapat bertahan karena suasana lingkungan hidupnya tidak cocok. Seperti pendapat Kellis dan Vickery (1984) dalam Hernawati bahwa, flavonoid yang disintesis oleh hampir seluruh dunia tumbuhan dapat menghambat enzim aromatase. Dengan dihambatnya enzim aromatase yang berfungsi mengkatalisis konversi androgen menjadi estrogen, maka jumlah androgen akan meningkat. Tingginya

konsentrasi androgen akan berefek umpan balik negatif ke hipofisis, sehingga tidak melepaskan FSH dan LH.

FSH dan LH merupakan hormon yang berperan dalam siklus reproduksi. Seperti dijelaskan oleh Leny dkk (2012) dalam penelitiannya tentang interaksi obat kontrasepsi oral, bahwa hormon yang mengatur siklus haid (siklus reproduksi) adalah estrogen dan progesteron. Kadar kedua hormon ini di kontrol oleh *Gonadotropin Releasing Hormon* (GnRH) yang berasal dari hipotalamus, untuk mengirimkan isyarat-isyarat ke kelenjar hipofisis, kemudian kelenjar hipofisis terangsang untuk mengeluarkan *Follicle Stimulating Hormon* (FSH) dan *Lutenizing Hormon* (LH). FSH merangsang pembentukan folikel primer didalam ovarium yang mengelilingi satu oosit primer. Folikel primer dan oosit primer akan tumbuh sampai hari ke-14 hingga folikel menjadi matang yang disebut dengan folikel de Graaf. Folikel de Graaf yang matang melepaskan hormon estrogen, adanya hormon estrogen menyebabkan pembentukan kembali (proliferasi) sel-sel penyusun dinding endometrium. Peningkatan konsentrasi estrogen selama pertumbuhan folikel juga mempengaruhi serviks untuk mengeluarkan lendir yang bersifat basa yang berguna untuk menetralkan sifat asam pada serviks agar lebih mendukung lingkungan hidup sperma.

Dengan demikian terlihat peran penting FSH dan LH dalam siklus reproduksi, jika FSH dan LH tidak dilepaskan akan berpengaruh terhadap pelepasan hormon estrogen oleh folikel de Graaf. Hal tersebut akan mempertahankan sifat asam pada serviks yang menyebabkan sperma tidak dapat bertahan karena lingkungan hidup yang

tidak cocok, sehingga sperma akan mati dan tidak terjadi pembuahan.

Dugaan bahwa sambiloto dapat digunakan sebagai bahan kontrasepsi alami juga didukung oleh pendapat Zoha dkk (1989), yang mengkaji efek antifertilitas sambiloto pada mencit, ketika serbuk sambiloto dicampur dengan makanan hewan (*Rats Pellets*) dengan dosis 2 g/kg bb per hari, kemudian diberikan pada mencit betina setiap hari selama enam minggu, tidak seekorpun (100%) yang hamil ketika dikawinkan dengan mencit jantan. Sebaliknya sebagian besar mencit kelompok kontrol (95,2%) yang tidak diberi obat menjadi hamil ketika dikawinkan dengan mencit jantan jenis yang sama dengan kelompok perlakuan dan melahirkan dalam jumlah normal (rata-rata 5 sampai 6 ekor) setelah enam perkawinan berikutnya (Widyawati, 2007).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengamatan yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) dapat memperpanjang siklus reproduksi (siklus estrus) mencit (*Mus musculus* L.).
2. Dosis yang digunakan pada perlakuan untuk memperpanjang siklus estrus adalah 2 mg/kg bb, 4 mg/kg bb dan 6 mg/kg bb. Perpanjangan siklus estrus berbanding lurus dengan jumlah dosis yang digunakan.

Saran

Dengan adanya penelitian tentang pengaruh sambiloto terhadap siklus reproduksi ini, dapat dijadikan dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh sambiloto. Maka perlu

dilakukan penelitian tentang fertilitas, natalitas dan efek toksisitas terhadap hati dan jantung mencit setelah diberikan ekstrak sambiloto.

DAFTAR PUSTAKA

- Arisandi, Yohana dan Yovita Andriani. 2009. *Khasiat berbagai Tanaman untuk Pengobatan*. Jakarta: Eska Media
- Brancroft, J. D. And A. Stevens. 1999. *Theory and Practise of Histological Techniques*. Fourth Ed. Churchill Livingstone: Edinburg
- Dalimartha, Setiawan. 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid I*. Ungaran: Trubus Agriwijaya.
- Hernawati. *Potensi Buah Pare (Momordicha charantia L.) sebagai Herbal Antifertilitas*. Laporan Penelitian. UPI
- Hunter, R. H. F. 1995. *Fisiologi dan Teknologi Reproduksi Hewan Betina Domestik*. Bandung: ITB
- Leny, dkk. 2012. *Interaksi Obat Kontrasepsi Oral*. Medan: USU
- Nalbandov, A. V. 1990. *Fisiologi Reproduksi Mamalia dan Unggas*. Jakarta: UI-PRESS
- Partodiharjo, Soebadi. 1982. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Jakarta: Mutiara
- Prianggodigdoyo, Prapatantio Teteg. 2008. *Efektifitas Pemberian Ekstrak Sambiloto*

- (*Andrographis paniculata* Nees.) yang Diekstraksi dengan Air dan Dievaporasi dan Gambaran Differensial Leukosit pada Ayam yang Diinfeksi *Eimeria tenella*. Skripsi. IPB
- Rizki, Amalia. 2009. *Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) terhadap Efek Sedasi pada Mencit BALB/C*. Laporan Akhir Penelitian. Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
- Rugh, Roberts. Ph. D. 1968. *The Mouse its Reproduction and Development*. Burgess Publishing Company: United State of America
- Sembiring, Br. Bagem. 2009. *Status Teknologi Pasca Panen Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees)*. Bogor: Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik
- Setyawati, Iriani. 2009. *Morfologi Fetus Mencit (*Mus musculus* L.) setelah Pemberian Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.)*. Jurnal Biologi XIII (2): 41-44
- Tampubolon, Oswald T. 1995. *Tumbuhan Obat*. Jakarta: Bhratara
- Taylor, Pamela. 1994. *Practical Teratology*. WB Saunders Co: London
- Toelihere, M. 1970. *Fisiologis Reproduksi pada Ternak*. Bandung: Angkasa
- Widyawati, Tri. 2007. *Efek Farmakologi Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.)*. Majalah Kedokteran Nusantara Volume 40. No. 3. September 2007
- Wahyuni, Sri. 2005. *Pengaruh Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness) terhadap Kadar SGPT dan SGOT Tikus Putih*. Universitas Muhammadiyah Malang, FKIP jurusan Pendidikan Biologi
- Yatim, Wildan. 1996. *Biologi*. Tarsito: Bandung
- Zoha, M.S., A.H. Hussain dan S.A. Choudhury. 1989. *Antifertility Effect of *Andrographis paniculata* in Mice*. Bangladesh Medical Research Council Bulletin