

Kesan Ekstrak Metanol *Piper sarmentosum* terhadap Kecederaan Oksidatif Hepar Tikus Aruhan Parasetamol

(Effects of Methanolic Extract of *Piper sarmentosum* on Paracetamol-Induced Hepatic Oxidative Injury in Rats)

M.F. NUR AZLINA*, H.M.S. QODRIYAH, A.H. HAMIZAH & Y. KAMISAH

ABSTRAK

Piper sarmentosum atau kaduk mengandungi aras naringenin iaitu antioksidan semula jadi yang tinggi. Dalam kajian ini, model hepatotoksikiti aruhan parasetamol telah digunakan untuk menentukan kesan antioksidan ekstrak metanol kaduk. Lapan belas ekor tikus Wistar jantan (200-250 g) telah dibahagikan kepada tiga kumpulan. Satu kumpulan diberi ekstrak metanol kaduk pada dos 500 mg/kg secara oral, sementara kumpulan lain menerima larutan pengangkut secara oral selama 28 hari. Selepas 28 hari, kumpulan yang menerima ekstrak kaduk (Kaduk+PCM) dan satu lagi kumpulan (PCM) diberi parasetamol sebanyak 1 g/kg berat badan tikus secara intraperitoneum, manakala kumpulan terakhir (kawalan) hanya diberi larutan pengangkut secara intraperitoneum. Selepas 24 jam, darah tikus diambil bagi pengukuran enzim aminotransferase. Tikus-tikus kemudiannya dibunuh dan sampel hepar diambil untuk pengukuran kandungan malondialdehid, protein karbonil dan aktiviti enzim superoksida dismutase. Terdapat penurunan yang signifikan pada kandungan malondialdehid dan protein karbonil serta peningkatan aktiviti enzim superoksida dismutase dalam kumpulan Kaduk+PCM berbanding kumpulan PCM. Walau bagaimanapun, tiada penurunan aras enzim aminotransferase yang signifikan dalam kumpulan Kaduk+PCM berbanding kumpulan PCM. Kesimpulannya, pemberian ekstrak metanol *Piper sarmentosum* sebanyak 500 mg/kg selama 28 hari mempunyai kesan perlindungan ke atas hepar tikus daripada kecederaan oksidatif aruhan parasetamol.

Kata kunci: Enzim aminotransferase; malondialdehid; parasetamol; *Piper sarmentosum*

ABSTRACT

Piper sarmentosum or kaduk has high content of naringenin, a natural antioxidant. In this study, paracetamol-induced hepatotoxicity model was used to determine the antioxidant properties of kaduk. Eighteen male Wistar rats (200-250 g) were divided into three groups. The treated group was given methanolic extract of kaduk at a dose of 500 mg/kg orally, while the other two groups received vehicle orally for 28 days. After 28 days, the treated group and another group (PCM) were given 1 g/kg paracetamol intraperitoneally, while the last group (Control) was only given vehicle intraperitoneally. After 24 h, their blood was collected for aminotransferase enzymes assay. Later, the rats were sacrificed and livers were harvested for determinations of malondialdehyde, protein carbonyl contents and superoxide dismutase activity. There was a significant decrease in the contents of malondialdehyde and carbonyl protein as well as a significant increase in the superoxide dismutase activity in the Kaduk+PCM group compared to PCM group. However, there was no significant reduction in the aminotransferase enzyme activities in the Kaduk+PCM group compared with the PCM group. In conclusion, the administration of methanolic extract of *Piper sarmentosum* at the dose of 500 mg/kg for 28 days has the protective effects on the rat liver against paracetamol-induced oxidative injury.

Keywords: Aminotransferase enzymes; malondialdehid; paracetamol; *Piper sarmentosum*

PENGENALAN

Piper sarmentosum tergolong dalam famili Piperaceae dan banyak ditanam di kawasan negara tropika dan subtropika seperti Kemboja, India, Indonesia, Laos, Malaysia, Filipina dan Vietnam. *P. sarmentosum* juga dikenali sebagai Jia Ju, sirih tanah, chabei dan kaduk (ICS-UNIDO 2011). Secara tradisi, pokok ini telah digunakan untuk menyembuhkan demam (Duke & Ayensu 1985), merawat sakit gigi, infeksi fungus di bahagian kaki, batuk dan juga asma (Wang et al. 2006). Kajian terkini mendapati *P. sarmentosum* juga mempunyai kesan anti-tuberkulosis

(Hussain et al. 2008a), anti kanser (Shahrul et al. 2009), anti angiogenik (Hussain et al. 2008b), hipoglisemia (Penchom et al. 1998), anti malaria (Najib et al. 1999) dan anti ameba (Sawangjaroen et al. 2004). Atas sebab ini, *P. sarmentosum* berpotensi untuk dikomersialkan sebagai diet tambahan untuk tujuan perubatan di Malaysia dan juga Asia (Amran et al. 2010). Kaduk didapati kaya dengan naringenin, sejenis flavonoid (Vimala et al. 2003) yang boleh mengurangkan tekanan oksidatif dalam tubuh serta berupaya merencat enzim sitokrom P450 (Guengerich & Kim 1990).

Tekanan oksidatif berlaku apabila ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dalam badan berlaku. Ia terjadi apabila badan mengalami kemerosotan aktiviti antioksidan atau penghasilan spesies oksigen reaktif (ROS) yang meningkat. Spesies oksigen reaktif (ROS) adalah toksik kepada sel kerana ia boleh menyerang makromolekul sel termasuklah protein, lipid dan DNA (Davies 1995).

Parasetamol ialah sejenis dadah antipireksia dan analgesia. Pada dos lewah boleh menyebabkan kerosakan hepar yang dipercayai melalui peningkatan tekanan oksidatif (Smith 2009). Kerosakan hepar aruhan parasetamol ini telah ditunjukkan menyerupai kerosakan hepar yang berlaku secara semulajadi. Pada dos lewah, ia telah ditunjukkan dalam banyak kajian meningkatkan aktiviti enzim aminotransferase plasma dan peroksidasi lipid hepar (James et al. 2003; Sumanth 2007).

Objektif umum kajian ini adalah untuk mengkaji kesan ekstrak metanol kaduk atau *P. sarmentosum* terhadap penanda kecederaan oksidatif hepar tikus aruhan parasetamol. Manakala objektif spesifik adalah mengkaji kesan ekstrak kaduk ke atas penanda kecederaan di hepar iaitu aktiviti enzim aminotransferase plasma, malondialdehid (MDA), protein karbonil (PC) dan enzim superoksida dismutase (SOD). Diharapkan hasil kajian ini boleh membuktikan nilai kaduk sebagai makanan antioksidan yang berpotensi untuk mengurangkan kecederaan hepar akibat tekanan oksidatif dan ini dapat menggalakkan pengambilannya sebagai sebahagian daripada diet untuk menjaga kesihatan badan.

BAHAN DAN KAEDAH

HAIWAN KAJIAN DAN BAHAN KIMIA

Tikus Wistar jantan ($n=18$) dengan berat badan awal 200-250 g diperoleh dari Unit Sumber Haiwan Makmal, Fakulti Perubatan, PPUKM, Universiti Kebangsaan Malaysia. Tikus-tikus ini telah diletakkan di dalam sangkar keluli dan diberi makanan dan air secara *ad libitum*. Tikus-tikus ini telah dibiarkan menyesuaikan diri dengan persekitaran baru selama seminggu sebelum kajian dimulakan. Semua bahan kimia yang digunakan dalam kajian ini telah dibeli dari Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) kecuali dinyatakan sebaliknya.

PENYEDIAAN EKSTRAK KADUK

Daun kaduk (*Piper sarmentosum*, No. Spesimen Baucar: FRI 45870) telah diperoleh dari Institut Penyelidikan Perhutanan Malaysia (FRIM). Daun ini telah diekstrak di Institut Penyelidikan Perhutanan Malaysia (FRIM) mengikut kaedah Sawangjaroen et al. (2004). Secara ringkas, sebanyak 250 g daun *P. sarmentosum* dicampurkan dengan 2.5 L metanol. Campuran ini dipanaskan dengan menggunakan mesin ekstraksi Soxhlet pada suhu 40-60°C. Kemudian, hasil pemanasan ditapis dan supernatan diambil untuk menjalani proses penyejatan dengan

menggunakan mesin rotawap sehingga semua kandungan metanol tersejat. Hasil berupa bendalir pekat diperoleh dan disimpan di dalam botol gelap. Ekstrak yang terhasil dilarutkan dalam minyak zaiton yang mengandungi 15% dwimetil sulfoksida (DMSO) sebelum diadministrasikan kepada tikus.

PENYEDIAAN LARUTAN PARASETAMOL

Sebanyak 3 g serbuk parasetamol (Sigma Chemical Company, USA) dilarutkan dalam salina normal yang mengandungi 20% dwimetil sulfoksida (DMSO) pada suhu 100°C. Selepas itu, larutan dikekalkan pada suhu 40°C supaya parasetamol tidak menghablur. Parasetamol diberikan pada dos 1 g/kg secara intraperitoneum kepada tikus dalam isi padu suntikan 7.5 mL/kg.

REKA BENTUK KAJIAN

Tiga kumpulan kajian yang setiap satunya terdiri daripada 6 ekor tikus telah digunakan dalam kajian ini. Satu kumpulan diberi ekstrak metanol kaduk (500 mg/kg) secara oral, sementara dua kumpulan lagi hanya diberi larutan pengangkut (minyak zaiton mengandungi 15% DMSO) secara oral selama 28 hari. Pada hari ke-29, kumpulan yang menerima ekstrak kaduk (Kaduk+PCM) dan satu lagi kumpulan (PCM) diberi parasetamol (1 g/kg, intraperitoneum) manakala kumpulan terakhir (kawalan) hanya diberi larutan pengangkut (salina normal mengandungi 20% DMSO, intraperitoneum). Semua tikus kemudiannya dipuaskan semalaman. Dua puluh empat jam selepas administrasi parasetamol, sampel darah diambil untuk uji kaji enzim hepar sebelum tikus dibunuh. Sampel hepar dikumpulkan untuk penentuan parameter biokimia. Kajian ini telah mendapat kelulusan dari Jawatankuasa Etika Haiwan UKM (UKMAEC) dengan nombor kelulusan: PP/FAR/2010/AZLINA/24-AUGUST/317-AUGUST-2010-JULY-2011.

ASAI PARAMETER BIOKIMIA

Aktiviti enzim alanin aminotransferase (AST) dan aspartat transferase (ALT) plasma telah diukur menggunakan kit komersial (Randox Laboratories UK) secara kaedah kinetik. Kandungan malondialdehid, produk peroksidasi lipid dalam hepar telah ditentukan mengikut kaedah Ledwozyw et al. (1986) dan dibaca menggunakan spektrofotometer (Shimadzu UV 161A, Jepun) pada jarak gelombang 532 nm. Sementara aktiviti superoksida dismutase hepar (Beyer & Fridovich 1987) dan protein karbonil (Levine 2002) telah diasai menggunakan kaedah-kaedah yang telah mantap.

ANALISIS STATISTIK

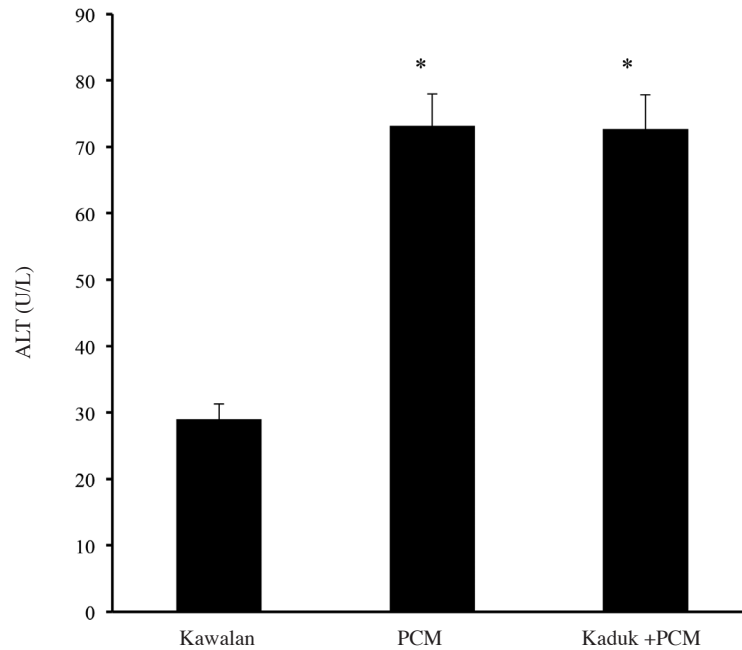
Data dinyatakan sebagai purata \pm ralat piawai. Analisis statistik dijalankan menggunakan analisis varians sehala (ANOVA) diikuti oleh ujian Tukey. Aras keertian dinyatakan pada $p < 0.05$.

HASIL KAJIAN

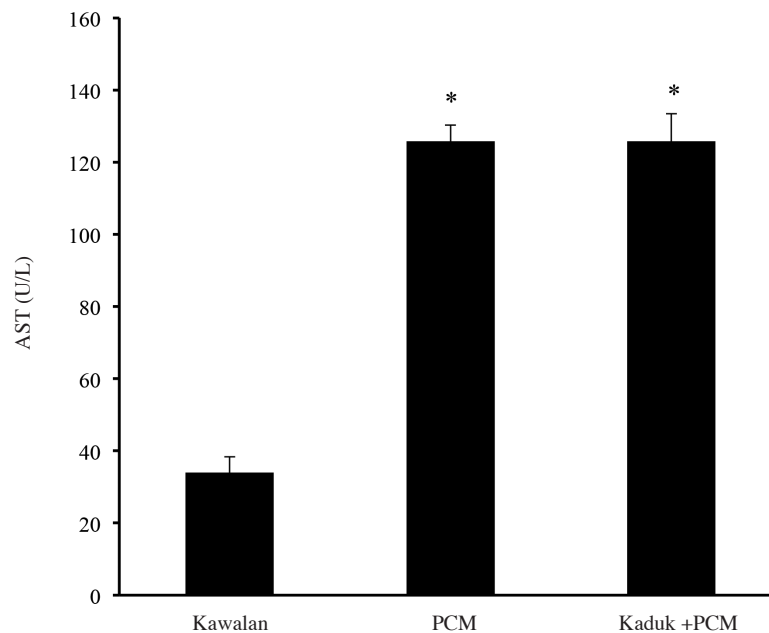
Hasil kajian menunjukkan bahawa kumpulan tikus yang menerima parasetamol (73.17 ± 4.78 U/L) sahaja dan kumpulan yang menerima kaduk dan PCM (Kaduk+PCM) (72.67 ± 5.18 U/L) mempunyai aktiviti alanin aminotransferase yang lebih tinggi secara bererti ($p < 0.001$) berbanding kumpulan tikus kawalan ($29.00 \pm$

2.31 U/L). Walau bagaimanapun, tiada perbezaan bererti diperhatikan antara kumpulan tikus PCM dan kumpulan Kaduk+PCM (Rajah 1).

Rajah 2 menunjukkan aktiviti enzim aspartat aminotransferase plasma dalam tikus yang diberi kaduk dan juga parasetamol. Dalam kedua-dua kumpulan yang menerima parasetamol, aktiviti enzim ini adalah secara



RAJAH 1. Kesan suplementasi kaduk (500 mg/kg, oral) selama 28 hari ke atas aktiviti enzim alanin aminotransferase (ALT) dalam tikus yang didedahkan kepada Parasetamol (PCM, 1 g/kg, intraperitoneum). Nilai dinyatakan sebagai purata \pm ralat piawai ($n=6$ /kumpulan) *Berbeza berbanding kumpulan kawalan ($p < 0.001$)



RAJAH 2. Kesan suplementasi kaduk (500 mg/kg, oral) selama 28 hari dan Parasetamol (PCM, 1 g/kg, intraperitoneum) ke atas aktiviti enzim aspartat aminotransferase (AST) plasma tikus. Nilai dinyatakan sebagai purata \pm ralat piawai (S.E.M) ($n=6$ /kumpulan) *Berbeza berbanding kumpulan kawalan ($p < 0.001$)

bererti lebih tinggi ($p < 0.001$) berbanding kumpulan kawalan. Pemberian ekstrak kaduk selama 28 hari didapati tidak mempengaruhi aktiviti enzim ini dalam tikus yang disuntik parasetamol.

Kandungan malondialdehid hepar tikus yang didedahkan kepada parasetamol dalam kedua-dua kumpulan (PCM dan Kaduk+PCM) didapati meningkat secara bererti berbanding kawalan (Rajah 3). Walau bagaimanapun, tikus yang disuplementasi dengan kaduk mempunyai kandungan malondialdehid hepar yang lebih rendah ($p < 0.05$) berbanding kumpulan PCM.

Pendedahan kepada dos tunggal parasetamol meningkatkan kandungan protein karbonil dengan signifikan (Rajah 4) dalam kedua-dua kumpulan yang diberi parasetamol (PCM dan Kaduk+PCM). Walaupun begitu, suplementasi kaduk selama 28 hari menurunkan kandungan protein karbonil ini secara bererti dalam kumpulan Kaduk+PCM ($p < 0.01$) apabila dibandingkan dengan kumpulan PCM.

Aktiviti enzim superoksida dismutase yang diukur dalam hepar didapati menurun dengan signifikan dalam kumpulan PCM dan Kaduk+PCM (Rajah 5). Walau bagaimanapun, aktiviti enzim dalam kumpulan Kaduk+PCM ini didapati lebih tinggi secara bererti daripada kumpulan PCM ($p < 0.05$).

PERBINCANGAN

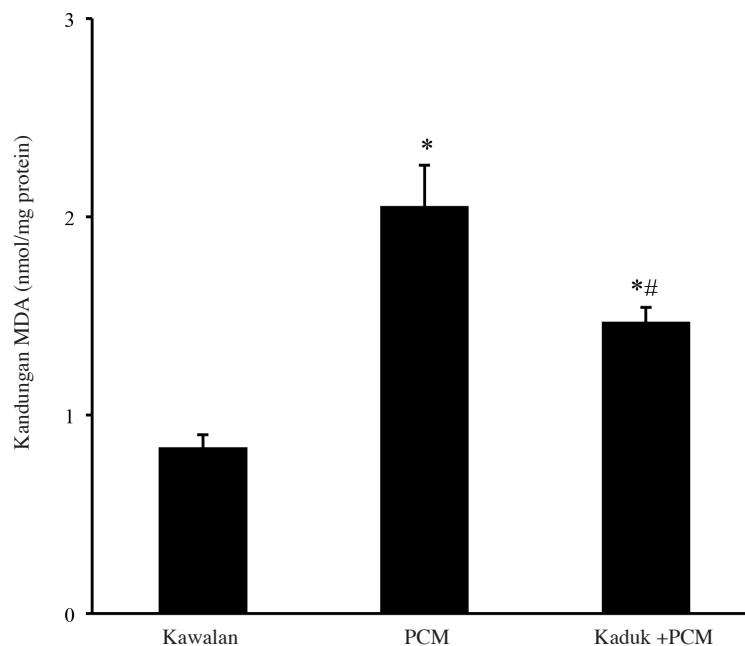
Parasetamol adalah dadah yang paling kerap digunakan di pelbagai negara untuk kesan analgesia dan antipireksianya

(Kaufman 2002). Namun, pengambilan parasetamol pada dos yang berlebihan boleh mengakibatkan kecederaan hepar yang serius dan boleh membawa kepada kematian. Kajian oleh Larson et al. (2005) yang menggabungkan data dari 22 pusat perubatan di Amerika Syarikat menunjukkan parasetamol merupakan punca utama berlakunya kegagalan hepar akut antara tahun 1998-2003.

Dalam kajian ini, parasetamol pada dos 1 g/kg meningkatkan aktiviti enzim alanin dan aspartat aminotransferase plasma, kandungan malondialdehid (MDA) dan protein karbonil dan menurunkan aktiviti enzim superoksida dismutase (SOD) secara bererti, ini menunjukkan hepatotoksikiti berjaya diaruh. Ini adalah seiringan dengan hasil daripada kajian lain yang juga membuktikan peningkatan aras ALT dan AST dalam plasma tikus yang mengalami hepatotoksikiti akibat lebih dos parasetamol (Malathi & Gomez 2007; Venkatesha et al. 2000).

Walaupun bagaimanapun, perbezaan aras enzim aminotransferase ini tidak bererti antara kumpulan yang menerima ekstrak metanol *P. sarmentosum* dengan kumpulan yang tidak menerima ekstrak metanol *P. sarmentosum* dan diaruh hepatotoksikiti. Keputusan ini menunjukkan kesan ekstrak *P. sarmentosum* terhadap hepatotoksikiti aruhan parasetamol adalah tidak nyata walaupun mengandungi kandungan antioksidan seperti naringenin (Vimala et al. 2003), vitamin E dan vitamin C (Ismail 2000).

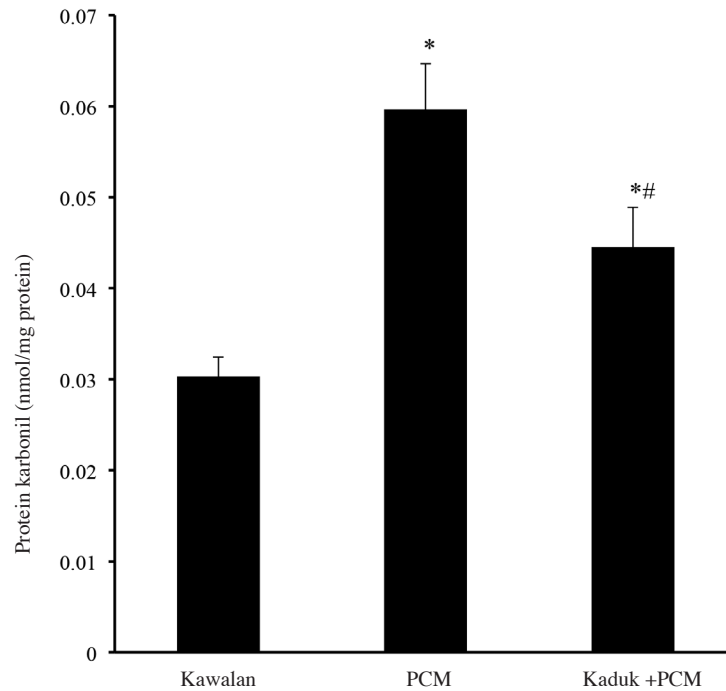
Terdapat beberapa kajian mengenai *P. sarmentosum* dan komponen antioksidan semula jadi yang terdapat dalam



RAJAH 3. Kesan suplementasi kaduk (500 mg/kg, oral) selama 28 hari ke atas kandungan malondialdehid dalam hepar tikus yang didedahkan kepada Parasetamol (PCM, 1 g/kg, intraperitoneum). Nilai dinyatakan sebagai purata \pm ralat piawai (S.E.M) ($n=6$ /kumpulan)

*Berbeza berbanding kumpulan kawalan ($p < 0.001$)

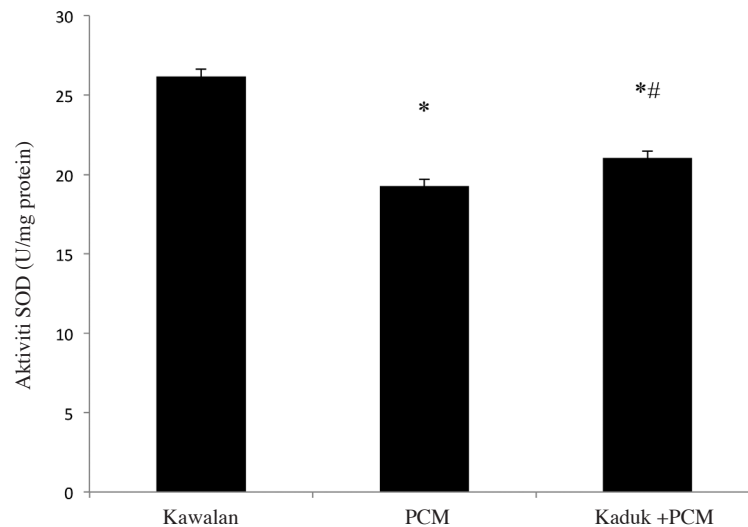
#Berbeza berbanding kumpulan PCM ($p < 0.01$)



RAJAH 4. Kandungan protein karbonil (nmol/mg protein) dalam hepar tikus yang diberi suplementasi kaduk (500 mg/kg, oral) selama 28 hari dan didedahkan kepada Parasetamol (PCM, 1 g/kg, intraperitoneum). Nilai dinyatakan sebagai purata \pm ralat piawai (S.E.M) ($n=6$ /kumpulan)

*Berbeza berbanding kumpulan kawalan ($p<0.001$)

#Berbeza berbanding kumpulan PCM ($p<0.01$)



RAJAH 5. Aktiviti superoksida dismutase hepar tikus yang diberi suplementasi kaduk (500 mg/kg, oral) selama 28 hari dan didedahkan kepada Parasetamol (PCM, 1 g/kg, intraperitoneum). Nilai dinyatakan sebagai purata \pm ralat piawai (S.E.M) ($n=6$ /kumpulan)

*Berbeza berbanding kumpulan kawalan ($p<0.001$)

#Berbeza berbanding kumpulan PCM ($p<0.01$)

P. sarmentosum (Ismail 2000; Vimala et al. 2003). Kajian oleh Vimala et al. (2003) telah menunjukkan bahawa *P. sarmentosum* mengandungi kandungan naringenin yang tinggi iaitu sebanyak 87.6%. Naringenin adalah komponen yang dibuktikan mempunyai aktiviti bagi

menghapuskan superoksida yang tinggi iaitu sebanyak 75.7%, maka ia berpotensi menjadi sumber antioksidan semula jadi. Namun, kandungan dan bioperolehannya mungkin tidak cukup untuk mengatasi peroksidasi lipid yang diakibatkan oleh parasetamol. Sebagai contoh,

kajian telah menunjukkan bahawa tikus yang diberi diet naringenin selama 14 hari tidak menunjukkan peningkatan yang bererti pada aras naringenin plasma. Kejadian ini berlaku kerana mikroflora yang terdapat di dalam saluran gastrousus tikus telah beradaptasi akibat daripada pemberian diet naringenin untuk jangka masa yang panjang dan mampu menguraikan naringenin tersebut sebelum diserap ke dalam badan tikus (Felgines et al. 2000).

Walaupun terdapat kajian yang membuktikan *P. sarmentosum* mempunyai aktiviti antioksidan yang tinggi, namun hasil kajian ini melalui aras ALT dan AST membuktikan bahawa *P. sarmentosum* tidak dapat melindungi hepar daripada kecederaan oksidatif yang diaruh dengan parasetamol. Apabila aras MDA yang merupakan penanda kadar peroksidasi lipid diukur, aras MDA kumpulan tikus yang diberi prarawatan dengan ekstrak metanol *P. sarmentosum* adalah lebih rendah secara bererti berbanding kumpulan parasetamol. Ini menunjukkan bahawa *P. sarmentosum* berjaya mencegah atau mengurangkan peroksidasi lipid akibat parasetamol. Hasil ini mencadangkan bahawa terdapat kesan penghalangan terhadap kecederaan hepar akibat parasetamol, namun dos yang telah diguna pakai dalam kajian ini tidak mencukupi untuk menghalang kecederaan hepar secara keseluruhan. Kajian lanjut menggunakan dos yang lebih besar mampu memberikan gambaran sebenar keupayaan *P. sarmentosum* dalam membantu menghalang kecederaan hepar.

Apabila aras protein karbonil dalam hepar diukur, didapati prarawatan dengan ekstrak metanol *P. sarmentosum* mampu mengurangkan aras protein karbonil berbanding kumpulan parasetamol. Ini menunjukkan bahawa *P. sarmentosum* berjaya mencegah atau mengurangkan oksidasi protein akibat parasetamol. Guengerich dan Kim (1990) mendapati bahawa flavonoid mempunyai keupayaan merencat ekspresi sitokrom P450. Maka *P. sarmentosum* yang kaya dengan naringenin sejenis flavonoid tumbuhan mungkin mampu bertindak dengan merencat pada ekspresi sitokrom P450. Apabila berlaku perencatan pada ekspresi sitokrom P450, pembentukan bahan aktif NAPQI juga akan berkurangan. Oleh itu, kerosakan hepar yang disebabkan oleh NAPQI akan berkurang seperti yang diperhatikan dengan penurunan aras protein karbonil dan MDA dalam kajian ini.

Kajian ini juga menunjukkan aktiviti enzim SOD pada kumpulan tikus yang diberi prarawatan dengan ekstrak metanol *P. sarmentosum* adalah lebih tinggi dengan signifikan berbanding kumpulan parasetamol. Ini menunjukkan bahawa *P. sarmentosum* berjaya mencegah atau mengurangkan hepatotoksikiti akibat parasetamol. Ini kerana, aktiviti SOD akan menurun apabila berlaku tekanan oksidatif yang tinggi dalam sel. Namun, jika tekanan oksidatif yang berlaku dalam sel adalah kurang, maka tidak semua enzim antioksidan akan digunakan. Oleh itu akan terdapat lebih banyak enzim SOD di dalam sel dan ini dibuktikan dalam kajian ini.

KESIMPULAN

Pemberian parasetamol pada dos 1 g/kg secara intraperitoneum kepada tikus telah berjaya mengaruh hepatotoksikiti dengan meningkatkan aras enzim aminotransferase, aras malondialdehid dan protein karbonil serta menurunkan aktiviti enzim superoksida dismutase. Prarawatan tikus dengan ekstrak metanol *P. sarmentosum* pada dos 500 mg/kg sehari selama 28 hari dapat membantu tikus untuk mengatasi kecederaan hepar dengan menunjukkan penurunan yang bererti pada aras malondialdehid dan protein karbonil serta peningkatan signifikan aktiviti enzim superoksida dismutase. Ini menunjukkan ekstrak metanol *P. sarmentosum* berjaya melindungi hepar daripada berlakunya peroksidasi lipid, oksidasi protein dan juga meningkatkan aktiviti enzim antioksidan hepar tikus. Namun, *P. sarmentosum* tidak berjaya melindungi hepar secara sepenuhnya kerana masih terdapat peningkatan pada aras enzim aminotransferase iaitu ALT dan AST pada plasma tikus.

PENGHARGAAN

Penyelidikan ini telah dibiayai oleh geran penyelidikan Fakulti Perubatan, UKM FF-146. Ucapan terima kasih juga kepada Dekan Fakulti Perubatan, UKM atas kelulusan menjalankan penyelidikan dan geran yang diperoleh.

RUJUKAN

- Amran, A.A., Zakaria, Z., Othman, F., Das, S., Raj, S. & Nordin, N.A.M.M. 2010. Aqueous extract of *Piper sarmentosum* decreases atherosclerotic lesions in high cholesterolemic experimental rabbits. *Lipids in Health And Disease* 9(44): 1-6.
- Beyer, W.F. & Fridovich, I. 1987. Assaying for the superoxide dismutase activity: Some large consequences of minor changes in condition. *Analytical Biochemistry* 161: 559-566.
- Davies, K.J.A. 1995. Oxidative stress: The paradox of aerobic life. Dlm. *Free Radical and Oxidative Stress: Environment, Drugs and Food Additives*, disunting oleh Rice-Evans, C., Halliwell, B. & Lunt, G.G. London: Portland.
- Duke, J.A. & Ayensu, E.S. 1985. *Medicinal Plants of China: United States of America 1 & 2*. Reference Publications, Inc.
- Felgines, C., Texier, O., Morand, C., Manach, C., Scalbert, R., Regerat, F. & Remesy, C. 2000. Bioavailability of the flavonone naringenin and its glycosides in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 279: 1148-1154.
- Guengerich, F.P. & Kim, D.H. 1990. *In vitro* inhibition of dihydropyridine oxidation and aflatoxin B1 activation in human liver microsomes by naringenin and other flavonoids. *Carcinogenesis* 11(12): 2275-2279.
- Hussain, K., Ismail, Z., Sadikun, A. & Ibrahim, P. 2008a. Analysis of proteins, polysaccharides, glycosaponins contents of *Piper sarmentosum* Roxb. and anti-TB evaluation for bio-enhancing/interaction effects of leaf extracts with Isoniazid (INH). *Natural Product Radiance* 7(5): 204-208.
- Hussain, K., Ismail, Z., Sadikun, A., Ibrahim, P. & Malik, A. 2008b. *In vitro* antiangiogenesis activity of standardized extract of *Piper sarmentosum* Roxb. *Jurnal Riset Kimia* 1: 146-150.

- International Centre for Science and High Technology. United Nations Industrial Development Organization (ICS-UNIDO) 2011. *Piper sarmentosum* Roxb. http://portal.ics.trieste.it/MAPs/MedicinalPlants_Plant.aspx?id=642 (6 Mac 2011).
- Ismail, S. 2000. *Sayuran Tradisional, Ulam dan Penyedap Rasa*. Bangi: Penerbit Universiti Kebangsaan Malaysia.
- James, L.P., Mayeux, P.P. & Hinson, J.A. 2003. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism & Disposition* 31: 1499-1506.
- Kaufman, D.W., Kelly, J.P., Rosenberg, L., Anderson, T.E. & Mitchell, A.A. 2002. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. *The Slove Survey JAMA* 287(3): 337-344.
- Larson, A.M., Polson, J., Fontana, R.J., Davern, T.J., Lalani, E., Hynan, L.S., Reisch, J.S., Schiødt, F.V., Ostapowicz, G., Shakil, A.O. & Lee, W.M. 2005. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States Multicenter, Prospective Study *Hepatology* 42(6): 1364-1372.
- Ledwozyw, A., Michalak, J., Stepian, A. & Kadziolka, A. 1986. The relationship between plasma triglyceride, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta* 155: 274-284.
- Levine, R.L. 2002. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology Medical* 32: 790-796.
- Malathi, R. & Gomez, M.P. 2007. Hepatoprotective effect of methanolic leaves extracts of *Tylophora asthmatica* against paracetamol-induced liver damage in rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology* 2(8): 737-742.
- Najib, N.A., Rehman, N., Furuta, T., Kojima, S., Takane, K. & Ali, M.M. 1999. Antimalarial activity of extracts of Malaysian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* 64: 249-254.
- Penchom, P., Suwan, S.T., Rungravi, T., Hirosh, W., Jeevan, K.P. & Shigetoshi, K. 1998. Hypoglycemic effect of the water extract of *Piper sarmentosum* in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 60: 27-32.
- Sawangjiaroen, N., Sawangjiaroen, K. & Poonpanang, P. 2004. Effect of *Piper longum* fruit, *Piper sarmentosum* root and *Quercus infectoria* nut gall on caecal amoebiasis in Mic. *Journal of Ethnopharmacology* 91: 357-360.
- Shahrul, H.Z.A., Wan Haifa, H.W.O., Zaidah, Z.A., Muhd, F.S., Sahidan, S. & Rohaya, M.A.W. 2009. Intrinsic anticarcinogenic effects of *Piper sarmentosum* ethanolic extract on a human hepatoma cell line. *Cancer Cell International* 9: 6.
- Smith, H.S. 2009. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 12(1): 269-280.
- Sumanth Meera 2007. Screening models for hepatoprotective agents. <http://www.pharmainfo.net/reviews/screening-models-hepatoprotective-agents>. (4 Mac 2011).
- Venkatesha, U., Kala, S.K., Rafiq, M., Gopumadhavan, S., Venkataranganna, M.V. & Mitra, S.K. 2000. Effect of Hd-03 on levels of various enzymes in paracetamol induced liver damage in rats. *Indian Journal of Pharmacology* 32: 361-364.
- Vimala, S., Mohd Ilham, A., Abdul Rashih, A. & Rohana, S. 2003. Natural Antioxidants: *Piper sarmentosum* (Kadok) and *Morinda elliptica* (Mengkudu). *Malaysian Journal of Nutrition* 9(1): 41-51.
- Wang, R., Wang, W., Wang, L., Liu, R., Ding, Y. & Du, L. 2006. Constituents of the flowers of *Punica granatum*. *Fitoterapia* 77: 534-537.

Jabatan Farmakologi
Fakulti Perubatan, Pusat Perubatan UKM
Universiti Kebangsaan Malaysia
Jalan Raja Muda Abdul Aziz
50300 Kuala Lumpur
Malaysia

*Pengarang untuk surat-menyurat; email: nazlina@medic.ukm.my

Diserahkan: 13 Oktober 2011
Diterima: 8 Jun 2013