



**AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70% KULIT
BUAH KUPA (*Syzygium polycephalum* Merr.) TERHADAP KADAR
BILIRUBIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG
DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA**

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**







**Disusun Oleh:
Siti Rafirda
1504015386**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul
**AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70% KULIT
BUAH KUPA (*Syzygium polycephalum* Merr.) TERHADAP KADAR
BILIRUBIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG
DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Siti Rafirda, NIM 1504015386

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>12/6²⁰</u>
<u>Penguji I</u> Dr. H. Priyanto, M.Biomed., Apt.		<u>7/3/2020</u>
<u>Penguji II</u> Dwitiyanti, M.Farm., Apt.		<u>9/3/2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Lusi Putri Dwita, M.Si., Apt.		<u>11/3/2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Vera Ladeska, M.Farm., Apt.		<u>13/3/2020</u>
<u>Mengetahui</u> Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>16/3.2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **20 Februari 2020**

ABSTRAK

AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70% KULIT BUAH KUPA (*Syzygium polycephalum* Merr.) TERHADAP KADAR BILIRUBIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA

**Siti Rafirda
1504015386**

Ekstrak kulit buah kupa diketahui mengandung senyawa bioaktif yang diduga berpotensi untuk mencegah kerusakan hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol 70% kulit buah kupa berdasarkan kadar bilirubin pada tikus putih jantan yang diinduksi karbon tetraklorida. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok I sebagai kontrol normal, kelompok II sebagai negatif (Na-CMC 0,5%), kelompok III sebagai positif (Curcuma FCT® 6,16 mg/kgBB), kelompok IV, V, VI diberikan ekstrak kulit buah kupa dengan dosis 300 mg/kgBB, 600 mg/kgBB, 900 mg/kgBB. Semua kelompok diinduksi dengan karbon tetraklorida pada hari ke-7 kecuali kelompok I. Data dianalisis dengan menggunakan ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji tukey. Hasil kadar bilirubin menunjukkan bahwa semua kelompok dosis uji memiliki perbedaan bermakna ($P < 0,05$) dengan kelompok negatif yang membuktikan bahwa ekstrak etanol 70% kulit buah kupa memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor. Kelompok uji dosis III sebanding dengan kontrol positif berdasarkan kadar bilirubin total dan bilirubin *direct* ($P > 0,05$). Maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 70% kulit buah kupa mampu mencegah kerusakan hati dengan aktivitas terbaik ditunjukkan pada dosis 900 mg/kgBB.

Kata kunci: Bilirubin, Kulit Buah Kupa, Karbon Tetraklorida, *Syzygium Polycephalum* Merr.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% KULIT BUAH KUPA (*Syzygium polycephalum* Merr.) TERHADAP KADAR BILIRUBIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA.**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada program studi farmasi FFS UHAMKA, Jakarta:

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu Sri Nevi Gantini, M.Si, selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Si.,selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag, selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
7. Ibu apt. Faridlatul Hasanah. M.Farm., selaku pembimbing yang telah membantu penulisan proposal skripsi serta dukungan yang sangat berarti selama penelitian.
8. Ibu apt. Lusi Putri Dwita, M.Si., selaku pembimbing I dan Ibu apt. Vera Ladeska, M.Farm., selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Kepada seluruh dosen serta staff Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberikan ilmu, bimbingan, dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Oleh karena itu saran dan kritik dari pembaca sangat diharapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang membacanya.

Jakarta, Januari 2020

Penulis

LEMBAR PERSEMBAHAN

Dengan segenap rasa cinta dan kasih sayang, saya persembahkan untuk orang-orang terkasih

1. Kepada orang tuaku, papa Syafiruldin dan mama Titik Sugiarti tercinta, serta adikku, Siti Afifah tersayang terimakasih atas segala doa, dorongan, semangat, baik moril maupun materil kepada penulis.
2. Adi Suryadi, Umyy Chabibah, dan Sifa Erya yang telah menjadi rekan terbaik, tersayang, selama proses penelitian hingga akhir. Aku sayang kalian guys
3. Sahabat tersayangku Fatin Listiyati, Dewi Tika Anggraeni, Wiwin ineke, Nadia Shafira, Mawar Nusa, Umyy Chabibah, Chindy Pramesta, Sifa Erya, Adi Suryadi, Fitri yuandini, selinjani, sahabat SMA ku Lidya Permatasari.
4. Andriyanto Sunandar yang telah memberikan semangat dan motivasi terbaik selama proses penelitian hingga akhir.
5. Terimakasih untuk Amira wijdani.S.farm dan Juhai.S.farm, yang membimbing SPSS sampai tuntas.
6. Terimakasih untuk team Hepatoprotektor, Farah Aisyah, Ryan Tama, Abdul Muis, Windy Septiani atas segala doa, support dan semangatnya.
7. Teman seperjuangan skripsiku, Anisa'I, Maulidina, Iva Leona and team, Dede Resty and team, Febriyanti Nova and team, Devita and team, Nurintan and team, Siti Halimah and team, dan teman-teman yang lainnya.
8. Teman-teman seluruh angkatan 2015 yang secara langsung maupun tidak langsung telah memberikan saran dan dorongan semangatnya dan yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah mengisi indahnyaku bangku perkuliahan. I miss u guys.

Jakarta, Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERSEMBAHAN	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Deskripsi Buah Kupa (<i>Syzygium polycephalum</i> Merr.)	4
2. Ekstraksi	5
3. Antioksidan	6
4. Radikal Bebas	6
5. Hati	7
6. Bilirubin	8
7. Karbon Tetraklorida	9
B. Kerangka Berfikir	10
C. Hipotesis	10
BAB III METODE PENELITIAN	11
A. Tempat dan Waktu Penelitian	11
1. Tempat Penelitian	11
2. Waktu Penelitian	11
B. Alat dan Bahan Penelitian	11
C. Pola Penelitian	12
D. Prosedur Penelitian	12
1. Pengumpulan Bahan	12
2. Determinasi Tanaman	12
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Kupa	12
4. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	13
5. Penapisan Fitokimia	14
6. Persiapan Hewan Uji	15
7. Perhitungan Dosis	15
8. Pembuatan Sediaan	16
9. Uji Farmakologi	17
10. Prosedur Uji Farmakologi	17
11. Pengambilan Serum	18
12. Pemeriksaan Bilirubin Total dan Bilirubin <i>Direct</i>	19
13. Analisis Data	19

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
A. Hasil Determinasi Kulit Buah Kupa	20
B. Hasil Ekstraksi Kulit Buah Kupa	20
C. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Kupa	21
D. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Kupa	22
E. Hewan Uji dan Rancangan Penelitian	24
F. Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Kupa dengan Parameter Bilirubin Total dan Bilirubin <i>Direct</i>	25
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	29
A. Simpulan	29
B. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN-LAMPIRAN	35



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Tabel Perlakuan	18
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Kulit Buah Kupa	20
Tabel 3. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Kupa	21
Tabel 4. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Kupa	22
Tabel 5. Persentase Perbedaan Bilirubin Total dan Bilirubin <i>Direct</i> pada Dosis Uji Dibandingkan dengan Kontrol Negatif	27
Tabel 6. Hasil Pengukuran Bilirubin Total Hari Ke-7	53
Tabel 7. Hasil Pengukuran Bilirubin <i>Direct</i> Hari Ke-7	53
Tabel 8. Uji <i>Skewness-Kurtosis</i> Bilirubin Total Hari Ke-7	54
Tabel 9. Uji <i>Levene</i> Bilirubin Total Hari Ke-7	54
Tabel 10. Uji <i>One Way Anova</i> Bilirubin Total Hari Ke-7	55
Tabel 11. Uji <i>Post Hoc</i> Bilirubin Total Hari Ke-7	56
Tabel 12. Uji Tukey HSD Bilirubin Total Hari Ke-7	57
Tabel 13. Uji <i>Skewness-Kurtosis</i> Bilirubin <i>Direct</i> Hari Ke-7	58
Tabel 14. Uji <i>Levene</i> Bilirubin <i>Direct</i> Hari Ke-7	58
Tabel 15. Uji <i>One Way Anova</i> Bilirubin <i>Direct</i> Hari Ke-7	59
Tabel 16. Uji <i>Post Hoc</i> Bilirubin <i>Direct</i> Hari Ke-7	60
Tabel 17. Uji Tukey HSD Bilirubin <i>Direct</i> Hari Ke-7	61



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Buah Kupa	4
Gambar 2. Hasil Rata-rata Bilirubin Total Hari Ke-7	26
Gambar 3. Hasil Rata-rata Bilirubin <i>Direct</i> Hari Ke-7	26
Gambar 4. Tanaman Buah Kupa	65
Gambar 5. Proses Pemisahan Kulit dengan Buah	65
Gambar 6. Proses <i>Freeze Drying</i>	65
Gambar 7. Kulit Buah Kupa setelah di <i>Freeze Drying</i>	65
Gambar 8. Proses Penyerbukan	65
Gambar 9. Serbuk Simplisia	65
Gambar 10. Ayakan <i>Mesh</i> 40	66
Gambar 11. Maserasi	66
Gambar 12. <i>Rotary Evaporator</i>	66
Gambar 13. Ekstrak Kental Kulit Buah Kupa	66
Gambar 14. <i>Waterbath</i>	66
Gambar 15. Cawan Krus	66
Gambar 16. Botol Timbang	67
Gambar 17. Desikator	67
Gambar 18. Hewan Uji	67
Gambar 19. Pengenceran CCl_4	67
Gambar 20. Penyuntikkan CCl_4	67
Gambar 21. Penyondean	67
Gambar 22. Pengambilan Darah melalui Mata	68
Gambar 23. Sentrifugasi	68
Gambar 24. Serum dan Plasma Darah	68
Gambar 25. Vortex Mixer	68
Gambar 26. Reagen Bilirubin Human®	68
Gambar 27. Spektrofotometer Klinikal	68

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Skema Pola Penelitian	35
Lampiran 2. Skema Ekstraksi Etanol 70% Kulit Buah Kupa	36
Lampiran 3. Perlakuan Kelompok Hewan Uji	37
Lampiran 4. Skema Pengambilan Serum Darah	38
Lampiran 5. Surat Hasil Determinasi Kulit Buah Kupa	39
Lampiran 6. Sertifikat Tikus Putih	40
Lampiran 7. Surat Keterangan Kesehatan Hewan	41
Lampiran 8. Surat Keterangan Kode Etik Tikus	42
Lampiran 9. Sertifikat Na-CMC	43
Lampiran 10. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Kupa	44
Lampiran 11. Perhitungan Dosis Ketamin	47
Lampiran 12. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Kupa	48
Lampiran 13. Perhitungan dan Pembuatan Induksi Karbon Tetraklorida	49
Lampiran 14. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Curcuma FCT®	50
Lampiran 15. Prosedur Pengukuran Kadar Bilirubin	52
Lampiran 16. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Total dan Bilirubin <i>Direct</i>	53
Lampiran 17. Hasil Analisis Data Bilirubin Total Anova	54
Lampiran 18. Hasil Analisis Data Bilirubin <i>Direct</i> Anova	58
Lampiran 19. Brosur Bilirubin Human®	62
Lampiran 20. Hasil Penapisan Fitokimia	63
Lampiran 21. Dokumentasi	65

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara berkembang dengan jumlah penduduk yang padat. Jumlah penduduk Indonesia pada tahun 2019 sebesar 266,91 juta orang (Sensus Penduduk 2019). Berdasarkan jumlah kepadatan penduduk tersebut Indonesia menduduki peringkat ke 1 se-Asia Tenggara dan urutan ke 4 di dunia setelah Cina, India dan Amerika Serikat (*World Population Database* 2014). Jumlah penduduk yang padat menyebabkan berbagai macam penyakit degeneratif muncul baik pada usia tua ataupun muda, salah satunya yaitu penyakit hati. Penyakit hati merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di berbagai Negara. Salah satu contoh penyakit tersebut adalah hepatitis. Menurut WHO (2014), 1,4 juta orang di dunia meninggal setiap tahunnya akibat penyakit tersebut. Penderita penyakit tersebut di Indonesia mencapai 23 juta jiwa pertahunnya dan sekitar 50.000 jiwa diantaranya mengalami kematian (Riset Kesehatan Dasar 2013).

Saat ini pengobatan untuk penyakit hepar yang sudah rusak parah hanya bisa dilakukan dengan transplatasi hati yang biayanya relatif mahal dan proses yang panjang. Oleh karena itu pencegahan penyakit ini sangat penting. Pencegahan dapat dilakukan dengan menggunakan substansi-substansi yang bersifat hepatoprotektif. Salah satu mekanismenya adalah dengan dengan aktivitas antioksidan (Maheswara 2017).

Radikal bebas merupakan salah satu penyebab rusaknya fungsi hati. Radikal bebas adalah suatu atom, gugus atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital paling luar, sehingga sifatnya secara kimiawi sangat reaktif dan selalu mencari pasangan elektron dengan cara terus menerus menyerang sel-sel tubuh termasuk sel-sel normal sampai mendapatkan pasangan elektron (Agustin 2014).

Karbon tetraklorida (CCl_4) merupakan salah satu senyawa hepatotoksik yang menyebabkan nekrosis sampai gagal hati. Dampak racunnya tidak dalam bentuk CCl_4 tetapi dalam bentuk karbon triklorometil (CCl_3) yang merupakan radikal bebas. Mekanisme pembentukannya adalah dalam retikulum endoplasma CCl_4

dimetabolisme oleh sitokrom P₄₅₀ menjadi radikal bebas triklorometil (CCl₃). Triklorometil dengan oksigen akan membentuk radikal triklorometil peroxi (CCl₃O₂) yang dapat menyerang membran lipid retikulum endoplasma dengan kecepatan yang melebihi radikal bebas triklorometil. Selanjutnya triklorometil peroxi menyebabkan peroksidasi lipid sehingga mengganggu homeostasis Ca²⁺, dan akhirnya menyebabkan kematian sel (Panjaitan dkk 2007).

Salah satu cara mengukur fungsi hepar adalah dengan mengukur kadar bilirubin serum. Bilirubin dianggap dapat merefleksikan fungsi hepar yang sebenarnya karena dapat memberikan gambaran mengenai fungsi hepar dalam mengambil, mengolah, dan mengeluarkan bilirubin ke dalam cairan empedu (Alvianita 2013).

Bilirubin merupakan hasil perombakan dari hemoglobin yang ikut aliran empedu melalui hati. Apabila terjadi kerusakan hati, maka sirkulasi dari bilirubin akan terganggu. Kerusakan pada sel-sel hati yang mengakibatkan ekskresi melalui saluran empedu akan terhambat menyebabkan *bilirubin direct* dalam serum meningkat. Namun, apabila yang terjadi adalah kegagalan dalam tahap konjugasi bilirubin di hati, maka *bilirubin indirect* yang akan meningkat (Pradana 2007). Sehingga dengan pengukuran kadar *bilirubin direct* serum dapat digunakan sebagai indikator untuk mengetahui derajat kerusakan hati.

Dalam proses perlindungan hati yang disebabkan oleh radikal bebas diperlukan suatu proteksi berupa antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil, tetapi mampu menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi dengan cara mencegah terbentuknya radikal bebas. Penelitian oleh Irnawati dkk menyatakan bahwa dalam ekstrak kulit buah kupa ditemukan kandungan senyawa antosianin dan mempunyai efek antioksidan (Irnawati dkk 2017). Antioksidan yang terdapat pada kulit buah kupa adalah antosianin yang masuk ke dalam kelas flavonoid.

Sejauh ini sudah diinformasikan mengenai aktivitas ekstrak kulit buah kupa sebagai antioksidan, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui aktivitas kadar bilirubin pada kulit buah kupa. Untuk itu penelitian ini dilakukan, bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol 70% kulit buah kupa. Parameter yang diamati adalah kadar bilirubin pada tikus. Dalam penelitian

ini tikus akan diinduksi menggunakan CCl_4 , kemudian hasil kadar bilirubin dibandingkan dengan kontrol negatif. Dasar pengujian ini adalah antioksidan yang terkandung di dalam kulit buah kupa. Aktivitas antioksidan telah diuji sebelumnya pada kulit buah kupa.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, adapun masalah dalam penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol 70% kulit buah kupa mempunyai aktivitas sebagai hepatoprotektor berdasarkan pengukuran kadar bilirubin pada tikus putih jantan yang diinduksi karbon tetraklorida

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya aktivitas ekstrak etanol 70% kulit buah kupa sebagai hepatoprotektor berdasarkan pengukuran kadar bilirubin tikus putih jantan yang diinduksi karbon tetraklorida.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan pengetahuan mengenai potensi ekstrak kulit buah kupa sehingga dapat dikembangkan sebagai obat tradisional.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, A. 2014. *Efektifitas Ekstrak Etanol 80% Daun Katuk (sauropous androgynuss Merr.) Sebagai Hepatoprotektor Dalam Mencegah Peningkatan Kadar MDA Hepar Tikus Putih Galur Wistar yang Diinduksi CCl₄*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Hlm 24-25
- Agustina, Wulan dkk. 2017. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi Dari Kulit Batang Jarak. *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*. Vol. 1(2). Hlm. 117-122
- Alvianita A. 2013. *Pengaruh ekstrak etanol kulit buah manggis (Garcinia mangostana L.) Terhadap kadar bilirubin serum mencit putih (mus musculus) yang diinduksi Karbon Tetraklorida*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada. Hlm 31
- Apriliansi D. Roswiani AP. Nurcholis W. 2015. Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Polifenol Buah Delima (*Punica granatum L.*) Terhadap Tikus Putih yang Diinduksi Parasetamol. Dalam: *Jurnal Kedokteran YARSI*. Vol 23, No 3. Hlm 128-142
- Aru WS. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi IV*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Universitas Indonesia. Hlm 415-416
- Asmara, AP. 2017. Uji Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Dalam Ekstrak Metanol Bunga Turi Merah (*Sesbania grandiflora L. Pers.*). Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Ar-Raniry. Hlm 53
- Backer. CA. Bakhuizen. RC. 1963. *Flora of Java*. N.V.P. Noordhoff etherlands. Hlm. 342
- Bramasto Y. Nurhasybi. Dkk. 2015. *Trees of The City*. Balai Penelitian Teknologi Perbenihan Tanaman Hutan. Jakarta.
- Budianto. A. 2003. *Guidance to Anatomy II*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Hlm. 100-108
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Hlm 2-7
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Buku Panduan Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 3, 6, 11, 13, 17, 39
- Departemen Kesehatan RI. 2002. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 3-16

- Departemen Kesehatan RI. 2007. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Edisi II*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007. *Pharmaceutical care untuk penyakit Hati*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan
- Dewi NT, Karya A, Muhsin. 2019. *Persepsi Masyarakat Tentang Pemanfaatan Tumbuhan Ruruhi (Syzigium Polycephalum) Di Kota Kendari Sulawesi Tenggara (Skripsi)*. Progam Studi Biologi, Fakultas Mipa, Universitas Halu Oleo, Sulawesi Tenggara.
- DifaAriek. 2015. *Uji Toksisitas Subkronik Air Daun Katuk (Sauropus androgynous) Terhadap Kadar Bilirubin Serum dan Histologi Hepar Tikus Betina. Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Islam Negeri.
- Ditjen pom. 2000. *Parameter Standar Mutu Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hlm 172
- Eroschenko VP. 2003. *Atlas Histology di Fiore dengan Korelasi Fungsional Edisi 9*. Jakarta: EGC. Hlm. 215
- Fahmi NM, Mohamed, Eman Al-Sayed, Mohamed M, Abdel-Daim, Mariit K, Abdel NS. 2015. Protective Effect of Terminalia muelleri against carbon tetrachloride-induced hepato and nephrotoxicity in mice and characterization of its bioactiveconstituens .Dalam: *Pharm Biological*. Hlm.1-11
- Fajriaty, I., Hariyanto I.H., Irfan R.S., Monica S. 2017. Skrining Fitokimia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Dari Ekstrak Etanol Buah Lerak (Sapindus rarak). *Jurnal Pendidikan Informatika dan Sains*. Vol. 6 (2). Hlm. 243-256
- Federer, W.Y.1993. *Experimental Design, Theory and Application*. New York, Mac. Million
- Hanani, E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Kedokteran EGC: Jakarta. Hlm 9, 79, 114, 133, 103, 227, 191.
- H. Sulaiman. H. Akbar. Lesmana. L. Noer. H. 2012. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Edisi I Revisi. SagungSeto. Jakarta. Hlm. 5-8 dan 22
- Harbone, J.B. 1987. *Metode Fitokimia Tumbuh-tumbuhan*. Bandung: ITB. Hlm 6-8, 47, 123
- Harrison, L. Longo, Anthony S. Fauci. 2013 *Gastroeterologi dan Hepatolog Terjemahan Brahm U. Pendit*. EGC. Jakarta. Hlm. 299-300
- Hastono, Sutanto P. 2006. *Analisis Data Pada Bidang Kesehatan*. Depok: UI
- Irnawati. Ode Wa. Arifah. 2017. *Anthocyanin Total and Antioxidant Activity*. *Jurnal Ilmiah Farmasi Vol 6*. Fakultas Farmasi Halu Oleo University. Kendari. Hlm 170

- Junquiera L.C., Carneiro J. 2005. *Basic Histology Test and Atlas 11th Edition*. Boston: Mc Graw Hill Co. Hlm. 328-523
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2014. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12 Vol 2*. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm 299
- Komara, Nisa Kartika., Setiorini, DadangKusmana. 2014. *Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sukun (Artocarpus altlis) Terhadap Kadar Bilirubin Serum Tikus Jantan Galur Sprague Dawley yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (skripsi)*. Departemen Biologi FMIPA. Universitas Indonesia. Hlm. 1-17
- Marjoni, M. R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia*. CV. Trans Info Media, Jakarta
- Maheswara, J. 2016. *Uji Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol 70% Biji Alpukat (Persea Americana Mill) Berdasarkan Pengukuran Bilirubin Dan Histologi Hati Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi CCl₄.Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains. Universitas Muhammadiyah prof. DR. HAMKA. Hlm 1
- Murray KR., Granner D.R., dan Rodwell V.W. 2006. *Harper's Illustrated Biochemistry 27 Ed*.The McGraw-Hill Companies Inc.
- Ningsih Riana, Zufahair. 2016. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Serta Uji Aktivitas Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Antibakteri. *Molekul*. Vol. 11(1). Hlm. 101-111
- Nugraha TWP. Dkk. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Srikaya (*Annona Squamosa Linn*) Terhadap Kadar Bilirubin Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). *Jurnal Kedokteran*: Vol 6 2.1. Hlm 4-5
- Nurmalasari. Zahara Siti. Dkk. 2016. *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Kupa Terhadap Radikal Bebas dengan Metode DPPH. Skripsi*. SI Farmasi Stikes Bakhti Tunas Husada. Taksimalaya. Hlm 64
- Noal Rafael. Dkk. 2007. Effect of the Aqueous Extract of *Syzigiumcumini* on Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity in Rats. Dalam: *Phytotherapy Research*. Departamento de Analises Clinicas e Toxicologicas. Brazil. Hlm 794
- Panjaitan, P., Wasmen M., Chairul. 2011. Aktivitas hepatoprotektor Ekstrak Metanol Akar Pasak Bumi dan Fraksi-Fraksi Turunannya. *Jurnal Veteriner*. Vol. 12, No 4. Hlm. 319-325
- Panjaitan RGP, Handhryani E, Chairul, Masriani, Zakiah Z, Manalu W. 2007. Pengaruh pemberian Karbon Tetraklorida Terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus. Dalam: *Makara Kesehatan*, Vol11. No 1. Hlm 11-16.
- Price, S.A., dan Wilson, L. M., 2005, *Patofisiologi: Konsep Klinis Prosesproses Penyakit, Edisi 6, Vol. 2*, diterjemahkan oleh Pendit, B. U., Hartanto, H., Wulansari, p., Mahanani, D. A., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

- Priyanto. 2009. *Toksikologi: Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Leskonfi, Depok. Hlm. 153
- Pradana NH. 2007. Pengaruh Pemberian Teh Hijau terhadap Kadar Total Bilirubin Serum Tikus Wistar yang diberi Kloramfenikol. Dalam: *Artikel Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. Hlm 6
- Puspita sari. Dkk. 2009. Identifikasi Antosianin Buah Duwet (*Syzygium cumini*) Menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi-Diode Array Detection. Dalam: *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. Vol XX no 2. Hlm 4-5
- Ratnani, Rita D., Indah H., Yance A., 2015. Standardisasi Spesifik dan Non Spesifik Ekstraksi Hidrotropi *Andrographolid* Dari *Sambiloto*. *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*. ISBN: 978-602-19556-2-8
- Risky, T. A., & Suyatno. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Antikanker Ekstrak Metanol Tumbuhan Paku (*Adiantum philippensis* L). Dalam: *UNESA Journal Chemistry*. Vol 3(1). Hlm. 92-93.
- Rowe RC, Paul JS, Marian EQ. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Exipients 6th Ed*. The Pharmaceutical Press, London.
- Santoso S. 2011. *Mastering SPSS versi 19*. Jakarta: PT Elex Median Komputindo. Hlm. 286-289
- Sensus penduduk 2019. Dalam <http://databoks.datakita.co.id>. Diperoleh tanggal 5 Juli 2019
- Shin, J., Seol, I., & Son, C. 2010. Interpretation of Animal Dose and Human Equivalent Dose for Drug Development. *The Journal of Korean Oriental Medicine*. Hlm 353
- Sudarmanto Irwan, Suhartati Tati. 2015. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid Pada Akar Tanaman Ara. Dalam: *Jurnal Kesehatan*. Hlm 137
- Tiwari, Prashant, Bimlesh K., Gurpreet. 2011. Phitochemical screening and extraction: Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*. Vol. 1(1). Hlm. 98-106
- Umar, F., Pahlemy, H., Andrajati, R., Rianti, A., Lestari, S. B., Martiniani, E., Hartini, S. 2011. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 58, 61
- Untari, M. K., Yane D. K., dan Nur A. D. 2015 Pengaruh ekstrak etanol kulit buah manggis dan daun papaya terhadap kadar bilirubin pada tikus putih yang diinduksi isoniazid dan rifampisin. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol. 12. No 2. Hlm. 148-156

- Wahdaningsih S, Erna PS, Subagus Wahyuono. 2011. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas dari Batang Pakis (*Alsophila glauca* J. Sm). Dalam: *Majalah Obat Tradisional*. 16 (3). Hlm 156-160.
- Winarsi Hery. 2011. *Antioksidan alami dan radikal bebas potensi dan aplikasinya dalam kesehatan*. Kanisius. Yogyakarta. Hal. 11 – 26.
- Widyaningrum H. dan Tim Solusi Alternatif. 2011. *Kitab Tanaman Obat Nusantara*. Media Pressindo. Yogyakarta. Hlm.702-703
- Wintariani NP. 2017. *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (Ipomea Batatas Lamk) Sebagai Hepatoprotektor Terhadap Kadar Bilirubin Total Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Skripsi. Denpasar Bali
- World population database 2014. Dalam <http://www.prb.org> Diperoleh tanggal 5 Juli 2019.
- Yudhoyono A. 2013. *3500 Plant Species of The Botanic Gardens of Indonesia*. LIPI Cibinong. Bogor. Hlm. 535

