

**UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 96% DAUN
ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR
BILIRUBIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR YANG
DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄)**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada
Program Studi Farmasi**

Oleh:

**Chelsea Aulia Anjani
1604015104**



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

Skripsi dengan judul

**UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 96% DAUN
ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa*) TERHADAP PENURUNAN KADAR
BILIRUBIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR YANG
DIINDUKSI KARBON TETRALORIDA (CCl₄)**

Telah disusun dan dipertahankan dihadapan penguji oleh:
Chelsea Aulia Anjani, NIM 1604015104

Tanda Tangan

Tanggal

Ketua

Wakil Dekan I

apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si.

10/3 21

Penguji I

Dr. apt. Siska, M. Farm.

19 September 2020

Penguji II

apt. Vivi Anggia, M. Farm.

21 September 2020

Pembimbing I

Dr. apt. Hadi Sunaryo, M. Si.

1 Oktober 2020

Pembimbing II :

Ema Dewanti, M. Si.

24 September 2020

Mengetahui

Ketua Program Studi Farmasi

apt. Kori Yati, M. Farm.

11 November 2020

Dinyatakan Lulus Pada Tanggal : **28 Agustus 2020**

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 96% DAUN ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR BILIRUBIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄)

Chelsea Aulia Anjani
1604015104

Tanaman rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) diketahui memiliki aktivitas antioksidan kuat yang diduga berpotensi untuk mencegah kerusakan hati. Gangguan fungsi hati dapat digambarkan dengan meningkatnya kadar bilirubin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol 96% daun rosella berdasarkan penurunan kadar bilirubin pada tikus putih jantan yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄). Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini yaitu menggunakan 24 ekor tikus putih jantan yang dibagi kedalam 6 kelompok yaitu kontrol normal (pakan standar), kontrol negatif (CCl₄ 1 mL/kgBB), kontrol positif (Legalon 272, 15 mg/kgBB), dosis I (75 mg/kgBB), dosis II (150 mg/kgBB), dan dosis III (300 mg/kgBB). Seluruh kelompok dosis uji dan kelompok positif diberi perlakuan selama 14 hari dan pada hari terakhir seluruh kelompok kecuali kelompok normal diinduksi CCl₄ 1 mL/kgBB secara intraperitoneal. Hasil dianalisis secara statistik dengan uji ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji *tukey*. Hasil uji *tukey* tiap parameter menunjukkan bahwa semua kelompok uji memiliki perbedaan bermakna dengan kontrol negatif ($p < 0,05$) yang membuktikan bahwa ekstrak etanol 96% daun rosella memiliki aktivitas hepatoprotektor. Berdasarkan hasil ketiga kelompok dosis uji, dosis III (300 mg/kgBB) merupakan dosis yang memiliki aktivitas paling baik yang sebanding dengan kontrol positif ($p > 0,05$).

Kata Kunci: Bilirubin, CCl₄, Daun Rosella, Hepatoprotektor, *Hibiscus sabdariffa*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 96% DAUN ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR BILIRUBIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄)**

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 FFS UHAMKA sekaligus pembimbing I yang telah banyak membantu, membimbing, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Bapak apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Farmasi dan Sains UHAMKA.
7. Ibu Ema Dewanti M.Si. selaku pembimbing II yang telah banyak membantu, membimbing, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Bapak apt. Muhammad Ramdan, S.Si., atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik dan para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
9. Orang tuaku tercinta, Ayahanda dan Ibunda serta adikku Romeo Dharma Rizaldi dan Tristan Najmi Rizaldi yang selalu memberikan do'a, dukungan, semangat, kasih sayang, pengorbanan dan perjuangan yang tak mungkin dapat terbalaskan. Terimakasih untuk segalanya.
10. Muhammad Fatah dan Muhammad Ghifari yang telah menjadi dua rekan terbaik selama proses penelitian hingga akhir.
11. Sahabat sekaligus keluarga dalam TIMNAS dan GS yang telah menjadi teman berbagi keluh dan kesah, tempat melepas penat yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis selama proses penyusunan skripsi.

12. Seluruh staf laboratorium kampus FFS UHAMKA dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini.
13. Teman-teman angkatan '16 serta keluarga dari PK IMM FFS UHAMKA yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang secara langsung maupun tidak langsung telah memberikan saran dan dorongan semangat yang membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
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 Tanaman Daun Rosella	4
2. Simplisia Ekstraksi	5
3. Hati	6
4. Jenis Kerusakan Hati	6
5. Bilirubin	7
6. Karbon Tetraklorida (CCl ₄)	7
7. Legalon	8
B. Kerangka Berpikir	9
C. Hipotesis	9
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	10
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	10
1. Tempat Penelitian	10
2. Waktu Penelitian	10
B. Metode Penelitian	10
1. Alat Penelitian	10
2. Bahan Penelitian	10
3. Hewan Uji	10
C. Prosedur Penelitian	11
1. Determinasi Tanaman	11
2. Pengumpulan Bahan	11
3. Pembuatan Serbuk Simplisia	11
4. Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella	11
5. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	12
6. Penapisan Fitokimia	13
7. Persiapan Hewan Uji	14
8. Perhitungan Dosis	14
9. Pembuatan Sediaan Uji	15
10. Pengujian Aktivitas Hepatoprotektor	16
11. Pemeriksaan Kadar Bilirubin	18
12. Pengumpulan dan Analisis Data	18

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	19
	A. Hasil Determinasi Tanaman Rosella	19
	B. Hasil Ekstraksi etanol 96% Daun Rosella	19
	C. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella	21
	D. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella	22
	E. Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella	25
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	31
	A. Simpulan	31
	B. Saran	31
DAFTAR PUSTAKA		32
LAMPIRAN		36



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Prosedur Penapisan Fitokimia	13
Tabel 2. Hasil Ekstrak Daun Rosella	19
Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Serbuk dan Ekstrak Daun Rosella	21
Tabel 4. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella	21
Tabel 5. Hasil Uji Penapisan Fitokimia	23
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia	43
Tabel 7. Hasil Kadar Abu Total	45
Tabel 8. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Total	51
Tabel 9. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin <i>Direct</i>	55



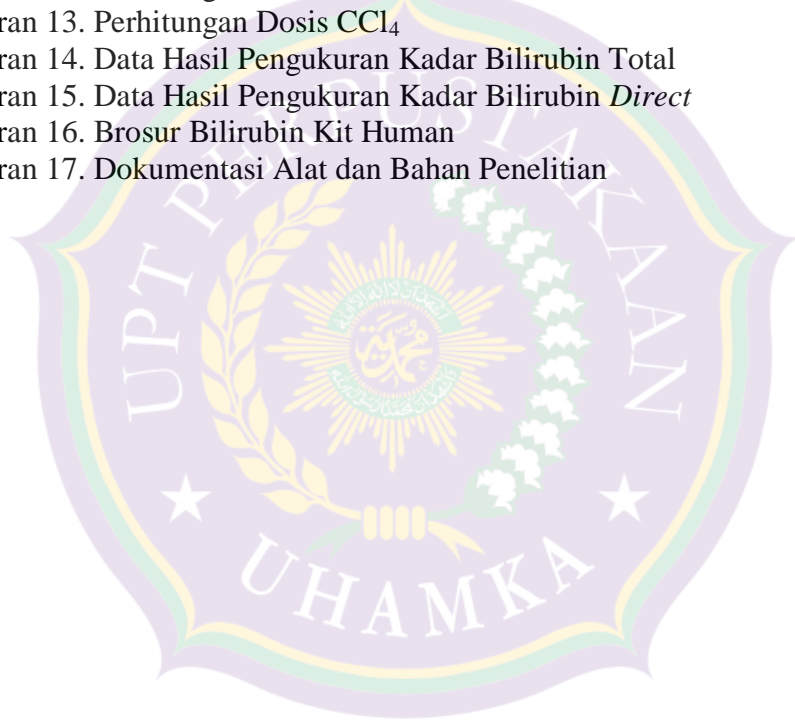
DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Daun Rosella	4
Gambar 2. Grafik Kadar Rata-Rata Kadar Bilirubin Total	27
Gambar 3. Grafik Kadar Rata-Rata Kadar Bilirubin <i>Direct</i>	29



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	36
Lampiran 2. Skema Ekstraksi Etanol 96% Daun Rosella	37
Lampiran 3. Skema Perlakuan Terhadap Hewan Uji	38
Lampiran 4. Surat Hasil Determinasi Tanaman Rosella	39
Lampiran 5. Surat Keterangan Tikus <i>Sprague Dawley</i>	40
Lampiran 6. Surat Keterangan Kesehatan Hewan	41
Lampiran 7. Surat Keterangan Persetujuan Etik	42
Lampiran 8. Hasil Penapisan Fitokimia	43
Lampiran 9. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella	45
Lampiran 10. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella	47
Lampiran 11. Perhitungan Sediaan Legalon®	48
Lampiran 12. Perhitungan Sediaan Ketamin	49
Lampiran 13. Perhitungan Dosis CCl_4	50
Lampiran 14. Data Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Total	51
Lampiran 15. Data Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin <i>Direct</i>	55
Lampiran 16. Brosur Bilirubin Kit Human	59
Lampiran 17. Dokumentasi Alat dan Bahan Penelitian	60



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit hati merupakan masalah serius di negara berkembang dan menjadi penyebab meningkatnya angka kematian di dunia. Penyakit hati menempati urutan tertinggi di Indonesia dengan jumlah penderita sebanyak 22,3 juta. Sementara kasus di dunia tercatat sebanyak 350 juta jiwa terinfeksi hepatitis (RISKESDAS 2018). Penyakit hati dapat terjadi karena banyak faktor yang mempengaruhinya. Faktor yang menyebabkan terjadinya kerusakan hati antara lain virus, bakteri, toksisitas dari obat-obatan atau senyawa kimia (Hudgson 2010).

Hati adalah organ intestinal terbesar dengan berat antar 1,2-1,8 kg atau kurang lebih 25% berat orang dewasa (Amirudin 2014). Hati merupakan salah satu organ terpenting dan sangat kompleks dalam metabolisme tubuh. Sebagian sel di hati adalah hepatosit, yang membentuk dua pertiga dari massa hati. Hepatosit melakukan peran beragam dan vital dalam mempertahankan homeostasis dan kesehatan (Harrison *et al.* 2013). Hati sering menjadi organ sasaran karena terlibat dalam metabolisme zat-zat kimia yang bersifat toksik serta radikal bebas (Tangka *et al.* 2013).

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 terus menerus menyerang sel tubuh termasuk sel-sel normal sampai mendapat pasangan electron (Agustin 2014). Aktivitas dari radikal bebas tersebut dapat diredam oleh adanya suatu antioksidan. Pada dasarnya hepar yang berfungsi sebagai sistem pertahanan tubuh memiliki antioksidan yang cukup baik, tetapi karena induksi radikal bebas dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan akhirnya kematian sel, mengakibatkan kerja hati tidak maksimal sehingga perlu diberikan antioksidan yang berasal dari luar tubuh (Tangka *et al.* 2013). Karbon tetraklorida merupakan salah satu senyawa yang bersifat toksik. Zat ini dapat ditemukan pada makanan atau minuman yang dalam dosis tertentu dapat menyebabkan kerusakan organ. Salah satu organ yang dapat mengalami kerusakan karena induksi CCl_4

adalah hati. Untuk itu diperlukan senyawa yang dapat melindungi hati dari senyawa toksik.

Hepatoprotektor adalah senyawa atau zat yang efektif melindungi sel-sel hati dari kerusakan yang ditimbulkan oleh obat, senyawa kimia dan zat beracun yang dapat merusak hati (Almahdy dkk. 2018). Salah satu penggunaan hepatoprotektor diantaranya adalah untuk pencegahan hepatotoksik yang disebabkan adanya senyawa radikal bebas yang dapat ditangkap oleh antioksidan dalam daun rosella (Pokorny *et al.* 2001). 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 P_{450} menjadi radikal bebas triklorometil (CCl_3). Triklorometil dengan oksigen akan membentuk radikal triklorometilperoksi (CCl_3O_2) yang dapat menyerang membran lipid retikulum endoplasma dengan kecepatan yang melebihi radikal bebas triklorometil. Selanjutnya trikloromerilperoksi menyebabkan peroksidasi lipid sehingga mengganggu homeostasis Ca^{2+} dan akhirnya menyebabkan kematian sel (Panjaitan *et al.* 2007). Salah satu tanaman Indonesia yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor adalah daun rosella (*Hibiscus sabdariffa*).

Herba rosella mengandung flavonoid hibisitrin, hibisetin. Bagian daun dan batang mengandung asam dan fenolik (Mahadevan 2007). Ekstrak etanol daun rosella dengan metode maserasi memiliki aktivitas antioksidan kuat dengan nilai IC_{50} 0,00044 ppm (Windyaswari *et al.* 2018). Senyawa golongan flavonoid dapat mengikat radikal bebas dan mencegah terjadinya peroksidasi lipid (Wu *et al.* 2006). Daun Rosella dengan aktivitas antioksidan secara *in vivo* belum ditemukan. Berdasarkan penelitian Lee *et al.* (2014) ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terbukti memiliki dosis efektif sebagai hepatoprotektor yaitu 300 mg/KgBB. Bunga Rosella dan daun rosella merupakan satu kesatuan tanaman, sehingga diharapkan efek hepatoprotektor bunga rosella dapat sebanding dengan efek hepatoprotektor daun rosella.

Kerusakan hati dapat dilihat dengan melakukan beberapa tes fungsi hati seperti pemeriksaan bilirubin. Bilirubin merupakan hasil perombakan dari

hemoglobin yang ikut aliran empedu melewati hati. Apabila terjadi kerusakan hati, maka sirkulasi dari bilirubin akan terganggu. Kerusakan pada sel-sel hati yang mengakibatkan ekskresi melalui saluran empedu terhambat akan menyebabkan *bilirubin direct* dalam serum meningkat dan apabila yang terjadi adalah kegagalan dalam tahap konjugasi bilirubin di hati, maka *bilirubin indirect* yang akan meningkat (Pradana 2007). 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). Meningkatnya kadar bilirubin *direct* dalam serum menandakan adanya gangguan fungsi hati, bilirubin yang seharusnya disekresikan ke dalam saluran empedu menjadi terhambat yang mengakibatkan bilirubin tertumpuk di dalam darah sehingga kadar bilirubin *direct* dalam serum meningkat. Namun, apabila yang terjadi adalah kegagalan dalam tahap konjugasi bilirubin di hati, maka bilirubin *indirect* yang meningkat (Pradana 2007).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol 96% daun rosella pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan Karbon Tetraklorida (CCl_4) dengan parameter kadar bilirubin. Diharapkan daun rosella dapat berperan sebagai hepatoprotektor yang ditunjukkan dengan parameter tersebut.

B. Permasalahan Penelitian

Apakah ekstrak etanol 96% daun rosella memiliki aktivitas hepatoprotektor yang ditunjukkan dengan parameter kadar bilirubin pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan Karbon Tetraklorida (CCl_4)?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 96% daun rosella terhadap penurunan kadar bilirubin pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan Karbon Tetraklorida (CCl_4).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada tenaga kefarmasian serta masyarakat umum tentang potensi daun rosella sebagai hepatoprotektor alami.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, A. 2014. Efektifitas ekstrak etanol 80% daun katuk (*Sauropus androgynus*) sebagai hepatoprotektor dalam mencegah peningkatan kadar Malondialdehid (MDA) hepar tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi CCl₄. *Departemen Kedokteran Universitas Jember*, 171(6), 727–735.
- Almahdy., Azlin N., Helmi A., Rivai H. 2018. Propolis Hepatoprotector Effect on Liver Damage of White Mice Induced by Valproic Acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine (IPJSM)*. Vol 3(8). 1-12
- Amirudin, R. 2014. *Fisiologi dan Biokimia Hati*. Dalam : Setiati S 2014. *Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 2 Edisi IV. Interna Publishing. Jakarta. Hlm. 1929-1932.
- BPOM RI. 2010. *Sentra Informasi Keracunan Nasional (SIKerNas) Pusat Informasi Obat dan Makanan*. Jakarta. Badan Pengawasan Obat Dan Makanan.
- BPOM RI. 2011. *Acuan Sediaan Herbal*. Badan Pengawasan Obat Dan Makanan.
- BPOM RI. 2013. *Pedoman teknologi formulasi berbasis ekstrak Vol.2*. Badan Pengawasan Obat Dan Makanan. Jakarta. Hlm. 10, 77
- Brahma, J., Singh, B., & Rethy, P. 2014. Bioactive and Nutraceutical Compound Manipulation in *Hibiscus sabdariffa* L. Leaves: a Common Undershrub Consumed By the Bodo Tribes of Btc, Assam, India. *International Research Journal of Pharmacy*, 5(6), 463–467.
- Corwin, E. J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi* Edisi 3. EGC. Jakarta. Hlm. 646, 659-660, 665, 673.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Materia Medika Indonesia* Jilid VI. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 155-159, 333-337.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1997. *Materia Medika Indonesia* Jilid VII. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 347-348.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat* Edisi 1. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Herbal* Edisi I. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 175
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia* Edisi I. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 104-110.

- Fahmy, N. M., Al-Sayed, E., Abdel-Daim, M. M., Karonen, M., & Singab, A. N. 2016. Protective effect of *Terminalia muelleri* against carbon tetrachloride-induced hepato and nephro-toxicity in mice and characterization of its bioactive constituents. *Pharmaceutical Biology*, 54(2), 303–313.
- Fajriaty, I., H. H., Saputra, I. R., & Silitonga, M. 2017. Skrining Fitokimia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Dari Ekstrak Etanol Buah Lerak (*Sapindus rarak*). *Jurnal Pendidikan Informatika Dan Sains*, 6(2), 243–256.
- Federer W. 1955. *Experimental Design Theory and Application*. Oxford and IBH Publishing Co. New Delhi. Hlm. 294.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm 11, 14-15, 103, 133
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia : Penuntun cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Terjemahan Kokasih P; Soediro I. ITB. Bandung. Hlm 147-148.
- Harrison L; Longo Anthoni S; Fauci. 2013. *Gastroentriology and Hepatology*. Terjemahan Brahm U. Pedit. EGC. Jakarta. Hlm. 299-300
- Hudgson, E. 2010. *A Textbook of Modern Toxicology* 4th ed. John Wiley and Sons, Inc. USA 272-282.
- Komara Nisa Kartika; Setiorini Dadang Kusmana. 2014. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sukun (*Artocarpus altlis*) Terhadap Kadar Bilirubin Serum Tikus Jantan Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida. *Departement Biologi FMIPA Universitas Indonesia*. Hlm. 1-17
- Kumalasari, E., & Sulistyani, N. 2011. Aktivitas antifungi batang binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen.) terhadap *Candida albicans* serta skrining fitokimia. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 1(2), 51–62
- Lee, C. H., Kuo, C. Y., Wang, C. J., Wang, C. P., Lee, Y. R., Hung, C. N., & Lee, H. J. 2012. A polyphenol extract of *Hibiscus sabdariffa* L. Ameliorates acetaminophen-induced hepatic steatosis by attenuating the mitochondrial dysfunction in Vivo and in Vitro. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 76(4), 646–651.
- Mahadevan N, P. Kamboj. 2007. *Hibiscus sabdariffa* Linn. *Indian Medicinal Plants*, 8(1), 1–1.
- Milić N., Milošević N., Suvajdžić L., Žarkov M., & A. L. 2013. Ew Therapeutic Potentials Of Milk Thistle (*Silybum Marianum*). 8(12) Natural product communication, 1801–1810.
- Meena, S. zohra, Rahman, M. A., Bagga, P., & Mujahid, M. 2019. Hepatoprotective activity of *Tamarindus indica*. Linn stem bark ethanolic extract against hepatic damage induced by co-administration of antitubercular drugs isoniazid and rifampicin in Sprague Dawley rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(1), 131–137.

- Mohan, M. S. G., Ramakrishnan, T., Mani, V., & Achary, A. 2018. Protective effect of crude sulphated polysaccharide from *Turbinaria ornata* on isoniazid rifampicin induced hepatotoxicity and oxidative stress in the liver, kidney and brain of adult Swiss albino rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 55(4), 237–244.
- Mubarak, F., Sartini, S., & Purnawanti, D. 2018. Effect of Ethanol Concentration on Antibacterial Activity of Bligo Fruit Extract (*Benincasa hispida* Thunb) to *Salmonella typhi*. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 5(3), 76.
- Murray KR., Granner DR., Rodwell VW. 2006. *Harper's Illustrated Biochemistry* 27th edition.
- Panjaitan T., Prasetyo B., Limantara L. 2007. *Peranan Karotenoid Alami dalam Menangkal Radikal Bebas di dalam Tubuh*. Hlm 79-86.
- Pokorny JN, Yanishleva, Gordon. 2001. *Antioxidant in Food*. Woodhead Publishing Ltd. England.
- Pradana, N. H. 2007. Pengaruh Pemberian The Hijau Terhadap Kadar Total Bilirubin Serum Tikus Wistar Yang Diberi Kloramfenikol. *Combustion Science and Technology*, 21(5–6), 1–49.
- Riaz, G., & Chopra, R. 2018. A review on phytochemistry and therapeutic uses of *Hibiscus sabdariffa* L. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 102, hlm 575–586.
- Riset Kesehatan Dasar. 2018. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Risky, T. A., & Suyatno. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Antikanker Ekstrak Metanol Tumbuhan Paku (*Adiantum philippensis* L.). *UNESA Journal of Chemistry*, 3(1), 89–95.
- Sangi. 2008. *Analisa Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara*. Biologi Fakultas MIPA Unsrat.
- Shaker, E., Mahmoud, H., & Mnaa, S. 2010. Silymarin, the antioxidant component and Silybum marianum extracts prevent liver damage. *Food and Chemical Toxicology*. 48(3), Hlm. 803–806.
- Sobeh, M., Youssef, F. S., Esmat, A., Petruk, G., El-Khatib, A. H., Monti, D. M., Ashour, M. L., & Wink, M. 2018. High resolution UPLC-MS/MS profiling of polyphenolics in the methanol extract of *Syzygium samarangense* leaves and its hepatoprotective activity in rats with CCl₄-induced hepatic damage. *Food and Chemical Toxicology*, 113, Hlm. 145–153.
- Somkuwar DO; Kamble VA. 2013. International Journal Of Pharma And Bio Sciences Issn Phytochemical Screening Of Ethanolic Extracts Of Stem , Leaves , Flower And Seed Kernel of *Mangifera indica* L. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(2), Hlm 383–389.
- Susanty, A., Fernando, A., & Adelin, I. 2014. Efek Analgetik Ekstrak Etanol

Daun Tanpa Badak (*Voacanga foetida* (Bl.) K. Schum) Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(1), 1.

- Tangka Juliet; Jane W; Michael T. 2013. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Alpukat. *Departemen Farmasi Poltekkes Kemenkes Manado*, 7(2). Hlm. 36–41.
- Thapa, B. W. A. 2007. Liver Function Tests and Their Interpretation. *Gastroenterology*, 34(4). Hlm. 675–682.
- Trappoliere, M., Caligiuri, A., Schmid, M., Bertolani, C., Failli, P., Vizzutti, F., Novo, E., Manzano, C. di, Marra, F., Loguercio, C., & Pinzani, M. 2009. Silybin, a component of sylimarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *Journal of Hepatology*, 50(6), Hlm 1102–1111.
- 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
- Van Duin. 1954. *Buku Penuntun Ilmu Resep Dalam Praktek dan Teori* Cetakan kedua. Jakarta. Hlm. 83.
- Voight R. 1995. *Buku pelajaran teknologi Farmasi*. Alih Bahasa Soendari Noerono Soewandhi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Hlm. 564.
- Windyaswari, A. S., Karlina, Y., & Junita, A. 2018. Pengaruh Teknik dan Pelarut Ekstraksi Terhadap Aktivitas Antioksidan dari Empat Jenis Ekstrak Daun Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.). *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(3), 014–019.
- Wu, Y., Wang, F., Zheng, Q., Lu, L., Yao, H., Zhou, C., Wu, X., & Zhao, Y. 2006. Hepatoprotective effect of total flavonoids from *Laggera alata* against carbon tetrachloride-induced injury in primary cultured neonatal rat hepatocytes and in rats with hepatic damage. *Journal of Biomedical Science*, 13(4), Hlm 569–578.
- Yusuf, M. I., Tee, S. A., Karmila, K., & Jabbar, A. 2018. Efek Hepatoprotektor Ekstrak Terpurifikasi Batang Galing (*Cayratia trifolia* L.Domin) Pada Tikus Putih Wistar Jantan (*Rattus noervegicus*). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 4(1), 13–19