

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN JAMBU BOL
(*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry) TERHADAP KADAR
AST DAN ALT TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI
DENGAN ISONIAZID DAN RIFAMPISIN**

Skripsi

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

Oleh:



**Atika Mulia
1704015095**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN JAMBU BOL (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry) TERHADAP KADAR AST DAN ALT TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI DENGAN ISONIAZID DAN RIFAMPISIN

Atika Mulia
1704015095

Salah satu penyebab kerusakan hati adalah senyawa obat antituberculosis yang hepatotoksik yaitu isoniazid dan rifampisin. Parameter AST dan ALT dimana enzim ini yang paling sering dihubungkan dengan kerusakan sel hati. Daun jambu bol mengandung senyawa aktif salah satunya flavonoid dengan turunan *myricetin* yang berfungsi sebagai antioksidan. Tujuan penelitian ini untuk melakukan uji aktivitas terhadap ekstrak etanol 70% daun jambu bol sebagai hepatoprotektor terhadap kadar parameter AST dan ALT pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan isoniazid dan rifampisin. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok, kelompok I (normal) pakan standar, kelompok II (negatif) yang diinduksi isoniazid dan rifampisin 75 mg/kgBB, kelompok III (positif) Legalon[®] (ekstrak *Silybum marianum* L.) 272,15 mg/kgBB, kelompok IV, V, VI (dosis ekstrak etanol 70% daun jambu bol) dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB, semua kelompok diinduksi dengan isoniazid dan rifampisin 75 mg/kgBB kecuali kelompok normal, diberikan secara oral selama 14 hari. Kadar AST dan ALT yang diperoleh dianalisis statistik menggunakan uji ANOVA *one way*, dilanjutkan dengan uji tukey. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 70% daun jambu bol menunjukkan dosis 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB berbeda bermakna dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Kelompok ekstrak dosis 400 mg/kgBB mempunyai aktivitas hepatoprotektor sebanding dengan kontrol positif ($p > 0,05$).

Kata kunci : ALT, AST, Daun jambu bol, Hepatoprotektor, Isoniazid dan Rifampisin

KATA PENGANTAR

iii

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji bagi Allah SWT tuhan semesta alam yang telah memberikan nikmat iman, nikmat islam nikmat hidup serta nikmat sehat kepada penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **“UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN JAMBU BOL (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Peryy) TERHADAP KADAR AST DAN ALT TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI DENGAN ISONIAZID DAN RIFAMPISIN”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka (UHAMKA), Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis hendak menyampakan rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku dekan Fakukultas Farmasi dan Sains UHAMKA sekaligus pembimbing I yang telah membantu mengarahkan dan membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat terlaksana dengan baik.
2. Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku ketua program studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
3. Ema Dewanti, M.Si., sebagai pembimbing II yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam melaksanakan penelitian sampai skripsi ini terselesaikan.
4. apt. Rahma Elfiyani, M.Farm., selaku Pembimbing Akademik dan seluruh dosen Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberikan banyak ilmu dan pengetahuannya selama kuliah sampai penulisan skripsi ini.
5. Kepada orang tua tercinta yang sangat tangguh Mamah yang tidak pernah lelah serta tidak kenal kata menyerah dalam mengasuh dan mengasihi penulis pada saat masih didalam rahim sampai dengan saat ini.
6. Teman-teman angkatan 2017 yang telah menemani dan berjuang bersama selama ini di Fakultas Farmasi UHAMKA serta Faruk rosidin yang selalu memberikan do'a, dorongan semangat dan motivasi kepada penulis.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, oleh karena itu saran dan masukan sangat diharapkan untuk membangun dan menyempurnakan skripsi ini.

Jakarta, 16 April 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Jambu Bol	4
2. Simplisia	5
3. Ekstrak dan Ekstraksi	5
4. Maserasi	5
5. Hati	5
6. Aminotransferase	7
7. Isoniazid dan Rifampisin	9
8. Silymarin	10
B. Kerangka Berfikir	10
C. Hipotesis	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	12
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	12
1. Tempat Penelitian	12
2. Jadwal Penelitian	12
B. Alat dan Bahan Penelitian	12
1. Alat Penelitian	12
2. Bahan Penelitian	12
3. Pemilihan Hewan Uji	13
C. Prosedur Penelitian	13
1. Determinasi Tanaman	13
2. Pembuatan Serbuk Simplisia	13
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol	13
4. Perhitungan Rendemen Ekstrak	14
5. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	14
6. Penapisan Fitokimia	15
7. Persiapan Hewan Uji	16
8. Perhitungan Dosis	16
9. Pembuatan Sediaan Uji	17
10. Pengujian Aktivitas Hepatoprotektor	18
11. Penetapan Kadar Alanine Aminotransferase (ALT) dan Aspartate Aminotransferase (AST)	19

12. Analisis Data	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21
A. Determinasi Tanaman	21
B. Ekstraksi Daun Jambu Bol	21
C. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol	22
D. Pengukuran Kadar AST dan ALT	27
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	32
A. Simpulan	32
B. Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN-LAMPIRAN	37



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	15
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Daun Jambu Bol	21
Tabel 3. Hasil Uji Organoleptis	23
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	23
Tabel 5. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Jambu Bol	25



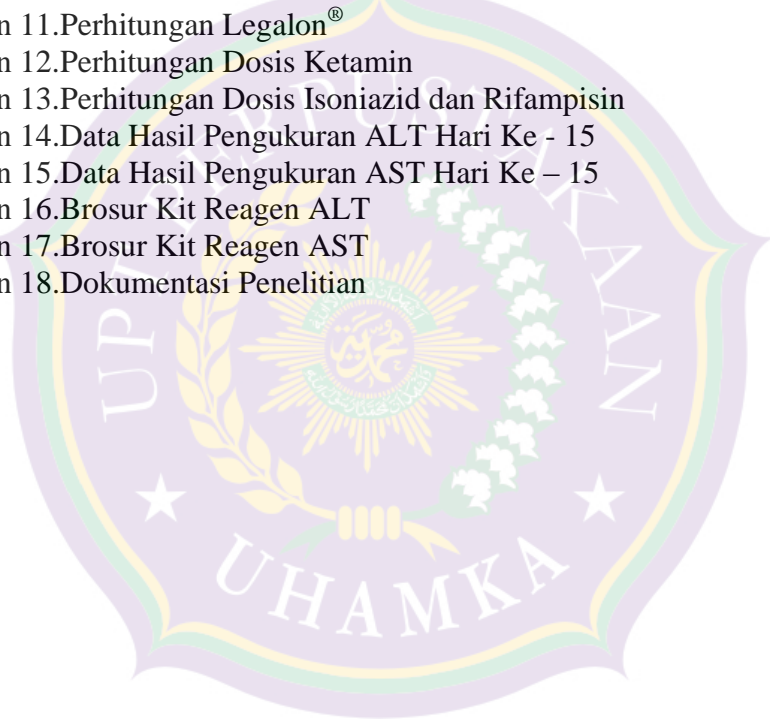
DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Daun Jambu Bol	4
Gambar 2. Gambaran Makroskopik Hati Manusia Dari Interior	6
Gambar 3. Skema Perlakuan Hewan Uji	19
Gambar 4. Grafik Kadar AST Pada Tikus Jantan Putih Yang Diinduksi Isoniazid dan Rifampisin	28
Gambar 5. Grafik Kadar ALT Pada Tikus Jantan Putih Yang Diinduksi Isoniazid dan Rifampisin	29



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	37
Lampiran 2. Hasil Determinasi Tanaman	38
Lampiran 3. Kode Etik	39
Lampiran 4. Surat Keterangan Hewan Uji	40
Lampiran 5. Sertifikat Hewan Uji	41
Lampiran 6. Surat Keterangan Isoniazid	42
Lampiran 7. Surat Keterangan Rifampisin	43
Lampiran 8. Hasil Penapisan Fitokimia	44
Lampiran 9. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol	46
Lampiran 10. Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol	50
Lampiran 11. Perhitungan Legalon [®]	51
Lampiran 12. Perhitungan Dosis Ketamin	52
Lampiran 13. Perhitungan Dosis Isoniazid dan Rifampisin	53
Lampiran 14. Data Hasil Pengukuran ALT Hari Ke - 15	54
Lampiran 15. Data Hasil Pengukuran AST Hari Ke - 15	58
Lampiran 16. Brosur Kit Reagen ALT	62
Lampiran 17. Brosur Kit Reagen AST	63
Lampiran 18. Dokumentasi Penelitian	64



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit akibat gangguan fungsi hati merupakan suatu permasalahan dalam dunia kesehatan, menurut *World Health Organization* (WHO 2020), diperkirakan ada 325 juta jiwa yang hidup dengan kerusakan hati diseluruh dunia yang menyebabkan 4,5 juta kematian pertahunnya. Penyakit hati disebabkan oleh beberapa faktor salah satunya yaitu mengkonsumsi obat-obatan tuberkulosis dalam jangka panjang. Berdasarkan penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar terdapat 120 pasien dimana 17 pasien mengalami *Drug Induced Liver Injury* (DILI) imbas obat tuberkulosis. Prevalensi DILI akibat obat antituberculosis sebesar 14,17% dengan onset DILI akibat obat antituberculosis terbanyak setelah 2 minggu pengobatan (Pranata dkk., 2019).

Obat tuberkulosis yang termasuk pada lini pertama yaitu isoniazid dan rifampisin merupakan senyawa hepatotoksik yang paling potensial. Isoniazid dapat mengakibatkan toksisitas melalui reaksi asetilasi dan hidrolisis, pada reaksi hidrolisis isoniazid akan menghasilkan senyawa isoniazid hidrazin. Kemudian pada proses asetilasi hidrazin dikonjugasi melalui enzim sitokrom P450 (CP450) sehingga menghasilkan asetildiazin menghasilkan metabolit hidrazin yang dapat merusak sel-sel hati dan rifampisin bekerja menginduksi CP450 sehingga dapat meningkatkan metabolisme isoniazid menghasilkan hidrazin atau asetil radikal. Hal ini menyebabkan tingginya kejadian nekrosis hati yang disebabkan oleh kombinasi isoniazid dan rifampisin (Ramappa and Aithal, 2013).

Gangguan fungsi hati ditandai dengan meningkatnya enzim-enzim hati dan bilirubin di dalam darah (Zhang *et al.*, 2012). Banyak uji yang digunakan untuk mengevaluasi kerusakan hepar salah satunya dengan uji kadar enzim dalam darah yaitu aminotransferase (Priyanto 2009). Salah satu upaya menghindari efek samping pemberian isoniazid dan rifampisin yaitu dengan menggunakan bahan alam bersifat antioksidan yang berperan sebagai hepatoprotektor. Hepatoprotektor merupakan senyawa atau zat yang efektif melindungi sel hati dari kerusakan yang ditimbulkan oleh obat, senyawa kimia dan zat beracun yang dapat merusak

hati (Azlin dkk., 2018). Beberapa tanaman alami telah diketahui memiliki fungsi sebagai hepatoprotektor.

Salah satu tumbuhan alam yang berkhasiat sebagai hepatoprotektor adalah daun jambu air (Sobeh *et al.*, 2018). Daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry) merupakan tanaman satu genus dengan jambu air (*Syzygium samarangense*) maka perlu untuk diteliti, karena adanya senyawa metabolit sekunder yang sama terdapat pada daun jambu air seperti flavonoid, fenol, saponin, dan steroid (Choironi dan Fareza, 2018). Selain itu pada penelitian (Sobeh *et al.*, 2019) daun jambu air mengandung senyawa golongan flavonoid dari senyawa polifenol yaitu myricitrin (myricetin-3-O- α -ramnoside) yang berpotensi sebagai antioksidan dan daun jambu bol juga memiliki senyawa yang bersifat sebagai antioksidan yang berasal dari golongan flavonoid dari senyawa polifenol.

Penelitian (Patel *et al.*, 2019) menyatakan bahwa daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry) mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder berupa saponin, flavonoid, tannin, steroid dan glikosida. Senyawa yang terdapat didalam daun jambu bol yaitu flavonoid dengan turunan myricetin dapat digunakan sebagai potensi antioksidan (Arumugam *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan (Perdana dkk., 2018) antioksidan metode DPPH ekstrak metanol daun jambu bol memiliki kadar IC₅₀ sebesar 22,597ppm termasuk antioksidan yang sangat kuat (Perdana dkk., 2018).

Oleh sebab itu, perlu dibuktikan apakah daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry) memiliki efek sebagai hepatoprotektor terhadap isoniazid dan rifampisin yang merupakan penyebab kerusakan hati. Adapun parameter yang diamati adalah aktivitas enzim *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartat Aminotransaminase* (AST).

B. Permasalahan Penelitian

Hati sangat berpotensi mengalami kerusakan karena terpapar oleh bahan-bahan yang bersifat toksik. Salah satunya obat tuberkulosis pada lini pertama yaitu isoniazid dan rifampisin merupakan senyawa yang bersifat hepatotoksik. Isoniazid dapat mengakibatkan toksisitas melalui reaksi asetilasi dan hidrolisis, pada reaksi hidrolisis isoniazid akan menghasilkan senyawa isoniazid hidrazin. Kemudian pada proses asetilasi hidrazin dikonjugasi melalui CP450 sehingga

menghasilkan asetildiazin menghasilkan metabolit hidrazin yang dapat merusak sel-sel hati dan rifampisin bekerja menginduksi CP450 sehingga dapat meningkatkan metabolisme isoniazid. Hal ini menyebabkan tingginya kejadian nekrosis hati yang disebabkan oleh kombinasi isoniazid dan rifampisin. Sehingga dibutuhkan senyawa hepatoprotektor sebagai antioksidan untuk pencegahan hepatotoksik pada penggunaan obat-obat TB. Daun jambu bol memiliki manfaat diduga dapat sebagai antioksidan. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, untuk mengetahui apakah ekstrak etanol 70% daun jambu bol memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor terhadap kadar AST dan ALT pada tikus putih jantan yang diinduksi isoniazid dan rifampisin?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol 70% daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry) sebagai hepatoprotektor terhadap kadar AST dan ALT pada tikus putih jantan yang diinduksi isoniazid dan rifampisin.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan pengetahuan dan informasi kepada masyarakat tentang khasiat penggunaan ekstrak etanol 70% daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry) sebagai hepatoprotektor terhadap kadar AST dan ALT.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J. A., Lacy, C., Armstrong, L., Goldman, M., and Lance, L., (2008). *Drug Information Handbook 17th Edition*. Lexi-Comp American Pharmacist Association. (ebook).
- Amirudin, R., (2014). Fisiologi dan Biokimia Hati. Dalam: Setiati S., 2014 *Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III Edisi VI*. Internal Publishing, Jakarta. Hlm. 1929-1932.
- Arumugam, B., Palanisamy, U. D., Chua, K. H., and Kuppusamy, U. R., (2019). Protective Effect of Myricetin Derivatives From *Syzygium malaccense* Against Hydrogen Peroxide-Induced Stress in ARPE-19 Cells. *Molecular Vision*, 25(2), Hlm. 47–59.
- Azlin, N., Arifin, H., and Rivai, H., (2018). Propolis Hepatoprotector Effect on Liver Damage of White Mice Induced by Valproic Acid. *Int. Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine (IJPSM)*, 3(8), Hlm. 1–12.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI., (2012). *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 1*. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, Jakarta. Hlm. 10.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI., (2014). *Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, Jakarta. Hlm. 3.
- Choironi, N. A., dan Fareza, M. S., (2018). Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of Ethanolic Extract of *Syzygium samarangense* Leaves. *Jurnal Kartika Kimia*, 1(1), Hlm. 1–4.
- Departemen Kesehatan RI., (2000). *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta. Hlm. 13, 39.
- Departemen Kesehatan RI., (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta. Hlm. 13,16.
- Departemen Kesehatan RI., (2008). *Farmakope Herbal Indonesia*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta. Hlm. xxv, 169 - 174, 180, 182.
- Departemen Kesehatan RI., (2011). *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Fahmy, N. M., Al-Sayed, E., Abdel-Daim, M. M., Karonen, M., and 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), Hlm. 303–313.
- Fajrina, A., (2017). Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Bol (*Syzygium malaccense* L.) Sebagai Pengobatan Luka Sayat. *Skripsi*. Universitas Sumatera Utara, Sumatera Utara.

- Giannini, E. G., Testa, R., and Savarino, V., (2005). Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *Cmaj*, 172(3), Hlm. 367–379.
- Guyton, A. C., and Hall, J. E., (2008). *Buku Teks Fisiologi Kedokteran Edisi 11*. EGC, Jakarta. Hlm. 903-906.
- Hanani, E., (2015). *Analisis Fitokimia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm. 10, 11, 14, 15, 69, 86, 114, 149, 154, 239.
- Hogson, E., (2010). *A Textbook of Modern Toxicology* (4th ed.). John Wiley and Sons, Inc, USA. Hlm. 272-282.
- Khamidah U., Fasya A. G., dan Romaidi., 2014. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Mikroalga *Chlorella Sp.* Pada Fase Stasioner Hasil Kultivasi Dalam Medium Ekstrak Tauge (Met). *Jurnal of Chemistry*. 3(4), Hlm. 1-7.
- Kumalasari E., dan Sulistyani N., 2011. Aktivitas Antifungi Batang Binahong (*Anredera Cordifolia* (Tenoree) Steen) Terhadap *Candida Albican* serta skrining Fitokimia. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 1(2). Hlm 51-62.
- Milic, N., Milosevic, N., Suvajdzic, L., Zarkov, M., and Abenavoli, L., (2013). New therapeutic potentials of Milk thistle (*Silybum marianum*). *Natural Product Communications*, 8(12), Hlm. 1801–1810.
- Mohan, M. S. G., Ramakrishnan, T., Mani, V., and 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), Hlm. 237–244.
- Nitisapto, M., dan Siradz, S., (2005). Evaluasi Kesesuaian Lahan Untuk Pengembangan Jahe Pada Beberapa Daerah Di Jawa Tengah dan Jawa Timur. *Jurnal Ilmu Tanah dan Lingkungan*. 5(2), Hlm. 15-19.
- Patel, D., Desai, S., Desai, A., Dave, D., and Meshram, D., (2019). Phytochemical Evaluation and In-vitro Thrombolytic Activity of Hydro Alcoholic Extract of *Syzygium malaccense* Leaves. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(3), Hlm. 3916–3918.
- Perdana, F. Ws. D., dan Rd, R., (2018). Penapisan Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Jambu Bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr. & Perry), Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walpers), Serta Daun Jamblang (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) Asal Arboretum Garut. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 7(2), Hlm. 22–30.
- Pranata, J. R., Mariadi, I. K., Somayana, G., dan Studi, P., (2019). Prevalensi dan Gambaran Umum *Drug-Induced Liver Injury* Akibat Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien Tuberkulosis di RSUP Sanglah Denpasar Periode Agustus 2016 – Juli 2017. *Jurnal Medika Udayana*, 9(9). Hlm. 2597-8012.
- Priyanto., (2009). *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Leskonfil), Depok.

- Putri, D. O., dan Tukiran., (2019). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Jambu Bol (*Syzygium malaccense*) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *UNESA Journal of Chemistry*, 8(2). Hlm. 67-73.
- Putz, R., dan Pabst, R., (2007). *Atlas Anatomi Manusia Sobotta Jilid 2*. Edisi 22. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Ramappa, V., and Aithal, G. P., (2013). Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(1), Hlm. 37–49.
- Risky, T. A., dan Suyatno., (2014). Aktivitas Antioksidan dan Antikanker Ekstrak Metanol Tumbuhan Paku (*Adiantum philippensis* L). *UNESA Journal of Chemistry*. 3(1). Hlm 89-95.
- Rosida, A., (2016). Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran*, 12(1), Hlm. 123.
- Sacher, Mc Pherson. 2011. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi II. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm.34-36
- Sacher, Mc Pherson., (2010). *Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium*. Ed ke-11, Terjemahan: Clinical interpretation of laboratory test. 11 Ed, oleh Pendit, B. U. dan Wulandari D. Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm. 369.
- Sadikin., (2002). *Biokimia Enzim*. Widya Medika, Jakarta. Hlm. 301-308.
- Saleh, C., dan Marlina, E., (2011). Uji Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Etanol, Fraksi N-Heksana, Etil Asetat dan Metanol Dari Buah Labu Air (*Lagenaria Siceraria* (Molina) Standl). *Jurnal Kimia Mulawarman*. 2(3), Hlm. 63-69.
- Shaker, E., Mahmoud, H., and Mnaa, S., (2010). Silymarin, the antioxidant component and Silybum marianum extracts prevent liver damage. *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), Hlm. 803–806.
- Santoso, Singgih., 2010. *Statistik Parametrik*. Elexmedia kompetindo, Jakarta. Hlm. 280-289.
- Siadi, K., 2012. Ekstrak Bungkil Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas*) Sebagai Biopeptisida Yang Efektif Dengan Penambahan Larutan NaCl. *Jurnal MIPA*. 35(1) : Hlm. 78-83.
- Sobeh, M., Petruk, G., Osman, S., El Raey, M. A., Imbimbo, P., Monti, D. M., and Wink, M., (2019). Isolation of myricitrin and 3,5-di-o-methyl gossypetin from *syzygium samarangense* and evaluation of their involvement in protecting keratinocytes against oxidative stress via activation of the Nrf-2 pathway. *Molecules*, 24(9), Hlm. 1–14.

- Sobeh, M., Youssef, F. S., Esmat, A., Petruk, G., El-Khatib, A. H., Monti, D. M., Ashour, M. L., and 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(1), Hlm. 145–153.
- Stockham S.L., and Scott M. A., (2008). *Fundamentals of Clinical Veterinary Pathology*. Iowa State University Press. Iowa.
- Tjay, T. H., dan Rahardja, K., (2015). *Obat-obat penting. Edisi ke-7*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. Hlm. 149-150.
- Trappoliere, M., Caligiuri, A., Schmid, M., Bertolani, C., Failli, P., Vizzutti, F., Novo, E., Manzano, C. di, Marra, F., Loguercio, C., and Pinzani, M., (2009). Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *Journal of Hepatology*, 50(6), Hlm. 1102–1111.
- United State Departement of Agriculture (USDA)., (2020). *Syzygium malaccense*. <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=SYMA2> Diakses 9 Desember 2020.
- Verheij, E. W., dan Coronel, R., (1997). *Buah-buahan yang dapat dimakan*. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta. Hlm. 377-378.
- Wahyudi, A. D., dan Soedarsono, S., (2019). Farmakogenomik Hepatotoksisitas Obat Anti Tuberkulosis. *Jurnal Respirasi*, 1(3), Hlm. 103.
- World Health Organization (WHO)., (2020). *Hepatitis*. from <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/hepatitis> Diakses 29 Mei 2021
- Wullur, A., dan Schaduw, J., (2012). Identifikasi Alkaloid Dalam Daun Sirsak (*Annona muricata* L.). *Jurnal ilmiah Farmasi*. 8(3). Hlm. 53-58.
- Yusuf, M. I., Tee, S. A., Karmila, K., dan Jabbar, A., (2018). Efek Hepatoprotektor Ekstrak Terpurifikasi Batang Galing (*Cayratia trifolia* L.Domin) Pada Tikus Putih Wistar Jantan (*Rattus noervegicus*). *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 4(1), Hlm. 13–19.
- Zhang, Z. H., Tang, J. H., Zhan, Z. L., Zhang, X. L., Wu, H. H., and Hou, Y. N., (2012). Cellular toxicity of isoniazid together with rifampicin and the metabolites of isoniazid on QSG-7701 hepatocytes. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 5(4), Hlm. 306–309.