

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

Skripsi

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

Oleh:

**Muchammad Rizky Firmansyah
1704015335**

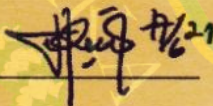
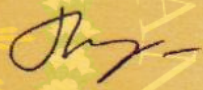
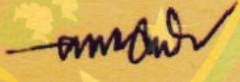
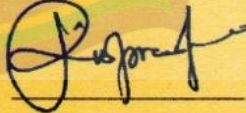


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan judul

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

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Muchammad Rizky Firmansyah, NIM 1704015335

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>5/6/21</u>
Penguji I apt. Dwitianti, M.Farm.		<u>23 Juni 2021</u>
Penguji II Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm.		<u>17 Juni 2021</u>
Pembimbing I Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si.		<u>29 Juni 2021</u>
Pembimbing II : Ema Dewanti, M. Si.		<u>26 Juni 2021</u>
Mengetahui Ketua Program Studi Farmasi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>05 Juli 2021</u>

Dinyatakan Lulus Pada Tanggal : 29 Mei 2021

Abstrak

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

**Muchammad Rizky Firmansyah
1704015335**

Tanaman jambu bol (*Syzygium malaccense* L.) memiliki aktivitas antioksidan zat yang diduga berpotensi untuk memberikan daya proteksi pada kerusakan hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol 70% daun jambu bol berdasarkan pengukuran jumlah kadar bilirubin total dan bilirubin *direct* pada tikus putih jantan yang diinduksi isoniazid dan rifampisin. Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus yang berjumlah 24 ekor tikus putih jantan yang terbagi atas 6 kelompok yaitu kontrol normal (pakan standar), kontrol negatif (75 mg/kgBB isoniazid dan 75 mg/kgBB rifampisin), kontrol positif (Legalon[®], 272,15 mg/kgBB), serta 3 kelompok dosis yang diberikan ekstrak etanol 70% daun jambu bol yang memiliki variasi 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Semua kelompok diberi perlakuan yang sama dengan diinduksi isoniazid dan rifampisin kecuali kelompok normal selama 14 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pengambilan serum darah sebagai bahan pengukuran kadar bilirubin. Hasil dianalisis secara statistik dengan uji ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji tukey. Hasil uji tukey menunjukkan bahwa semua kelompok uji memiliki perbedaan bermakna dengan kontrol negatif ($p < 0,05$) dalam menurunkan kadar bilirubin total dan bilirubin *direct* pada tikus putih jantan yang diinduksi isoniazid dan rifampisin. Dosis ekstrak etanol 70% daun jambu bol 400 mg/kg BB merupakan kelompok dosis yang memberikan aktivitas terbaik yang sebanding dengan kontrol positif ($p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 70% daun jambu bol berpotensi sebagai hepatoprotektor.

Kata Kunci: Daun Jambu Bol, Hepatoprotektor, Bilirubin, Isoniazid, Rifampisin

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: **AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN JAMBU BOL (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry.) TERHADAP KADAR BILIRUBIN TOTAL DAN *DIRECT* TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI ISONIAZID DAN RIFAMPISIN**

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 Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
4. Bapak apt. Kriana Effendi, M.Farm. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. 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 Dr. apt. Priyanto, M. Biomed. 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 Achmad Rico yang selalu memberikan do'a, dukungan, semangat, kasih sayang, pengorbanan dan perjuangan yang tak mungkin dapat terbalaskan. Terimakasih untuk segalanya.
10. Teman satu kelompok penelitian yang telah menjadi rekan terbaik selama proses penelitian dari awal hingga akhir.
11. Sahabat sekaligus keluarga yaitu teman-teman PK IMM FFS UHAMKA yang telah menjadi teman berbagi keluh dan kesah, tempat melepas penat yang selalu memberikan semangat kepada penulis selama proses penyusunan skripsi.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih jauh dari kata sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritik membangun dari pembaca. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, 16 April 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
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. Tanaman Jambu Bol	4
2. Simplisia dan Ekstraksi	5
3. Isoniazid dan rifampisin	5
4. Silymarin	6
5. Hati	7
6. Bilirubin	7
B. Kerangka Berfikir	8
C. Hipotesis	8
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	9
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	9
1. Tempat Penelitian	9
2. Jadwal Penelitian	9
B. Metode Penelitian	9
1. Alat Penelitian	9
2. Bahan Penelitian	9
3. Pemilihan Hewan Uji	10
C. Pola Penelitian	10
D. Prosedur Penelitian	10
1. Determinasi Tanaman	10
2. Pembuatan Serbuk Simplisia	10
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol	11
4. Perhitungan Rendemen Ekstrak	11
5. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	11
6. Penapisan Fitokimia	12
7. Persiapan Hewan Uji	13
8. Perhitungan Dosis	14
9. Pembuatan Sediaan Uji	15
10. Pengujian Aktivitas Hepatoprotektor	15

	11. Pemeriksaan Kadar bilirubin total dan bilirubin <i>direct</i>	17
	12. Analisis Data	17
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	18
	A. Hasil Determinasi Tanaman Jambu Bol	18
	B. Hasil Ekstraksi Etanol 70% Daun Jambu Bol	18
	C. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol	20
	D. Hasil Penapisan Fitokimia	21
	E. Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol dengan Parameter Bilirubin Total dan Bilirubin <i>Direct</i>	23
	1. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Total dalam Serum	24
	2. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin <i>Direct</i> dalam Serum	26
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	29
	DAFTAR PUSTAKA	30
	LAMPIRAN-LAMPIRAN	34



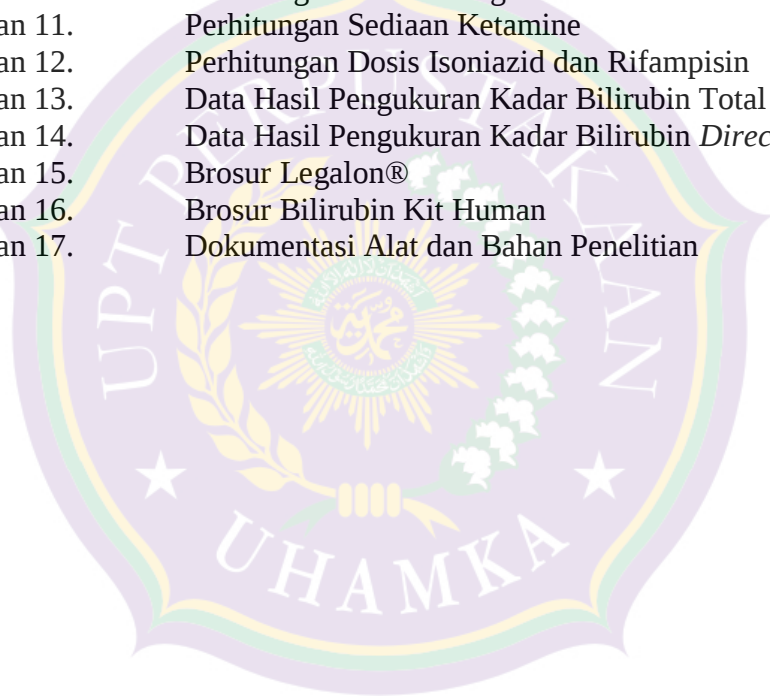
DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	12
Tabel 2. Hasil Ekstrak Daun Jambu Bol	18
Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Serbuk dan Ekstrak Daun Jambu Bol	20
Tabel 4. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol	20
Tabel 5. Hasil Uji Penapisan Fitokimia	22
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia	40
Tabel 7. Hasil Susut Pengerinan	42
Tabel 8. Hasil Kadar Abu Total	43
Tabel 9. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Total	48
Tabel 10. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin <i>Direct</i>	52



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1.	Skema Prosedur Penelitian 34
Lampiran 2.	Skema Ekstraksi Etanol 70% Daun Jambu Bol 35
Lampiran 3.	Surat Hasil Determinasi Tanaman Jambu Bol 36
Lampiran 4.	Surat Keterangan Tikus <i>Sprague Dawley</i> 37
Lampiran 5.	Surat Keterangan Kesehatan Hewan 38
Lampiran 6.	Surat Keterangan Persetujuan Etik 39
Lampiran 7.	Hasil Penapisan Fitokimia 40
Lampiran 8.	Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol 42
Lampiran 9.	Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Bol 44
Lampiran 10.	Perhitungan Sediaan Legalon® 45
Lampiran 11.	Perhitungan Sediaan Ketamine 46
Lampiran 12.	Perhitungan Dosis Isoniazid dan Rifampisin 47
Lampiran 13.	Data Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Total 48
Lampiran 14.	Data Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin <i>Direct</i> 52
Lampiran 15.	Brosur Legalon® 56
Lampiran 16.	Brosur Bilirubin Kit Human 57
Lampiran 17.	Dokumentasi Alat dan Bahan Penelitian 58



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Hati merupakan organ tubuh yang paling kompleks pada manusia yang memiliki sejumlah fungsi metabolik penting yang berbeda. Hati berfungsi sebagai detoksifikasi racun dengan mengeluarkan zat-zat beracun didalam tubuh. Selain detoksifikasi zat beracun, hati juga berfungsi dalam sintesis glukosa dan gliserol. Fungsi lain dari hati yaitu metabolisme lemak dan protein serta berperan dalam pembekuan darah (Kirnantoro, 2019). Oleh karena itu, hati menjadi organ yang potensial apabila mengalami kerusakan dan rentan untuk menimbulkan suatu penyakit tertentu.

Penyakit hati merupakan permasalahan rumit yang terjadi di Indonesia dan berpengaruh pada angka kematian, status kesehatan masyarakat dan angka harapan hidup masyarakat Indonesia (INFODATIN, 2017). Berdasarkan data CDC (2018), penyakit sirosis hati pada tahun 2018 menempati peringkat ke empat sebagai penyakit yang menjadi penyebab kematian paling tinggi di Indonesia. Oleh karenanya, diperlukan upaya terencana dan terfokus, salah satunya dengan optimalisasi penggunaan bahan alam untuk mencegah kematian akibat kerusakan hati. Penggunaan bahan alam itu sendiri merupakan bentuk pemberdayaan keanekaragaman hayati yang melimpah di Indonesia.

Negara Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi baik dari flora maupun faunanya. Hal tersebut seharusnya dapat dimanfaatkan secara optimal oleh rakyat Indonesia. Tanaman merupakan salah satu bentuk makhluk hidup yang keragamannya tinggi sehingga merupakan hayati yang banyak dimanfaatkan. Pemanfaatan tersebut dikarenakan beberapa tanaman berperan penting dalam berbagai bidang yaitu medis, pangan, sandang maupun papan untuk memenuhi kehidupan sehari-hari manusia (Sansena *et al.*, 2019). Berdasarkan data tersebut, maka akan banyak kesempatan dan peluang untuk tanaman Indonesia yang berpotensi menjadi hepatoprotektor untuk mengatasi masalah penyakit hepar.

Pada penelitian Sobeh *et al.*, (2018), Tanaman jambu air (*Syzygium samarangense*) adalah salah satu tanaman yang memiliki aktivitas hepatoprotektor yang dapat melindungi hati dari zat-zat toksik yang dapat memicu kerusakan pada

hati. Tanaman jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry.) satu genus dengan tanaman jambu air sehingga diduga memiliki aktivitas hepatoprotektor karena mengandung metabolit sekunder yang sama yaitu, flavonoid (Patel *et al.*, 2019). Senyawa flavonoid merupakan golongan polifenol terbesar yang tersebar di alam dan memiliki khasiat sebagai antioksidan yang berpotensi untuk melawan penyakit akibat radikal bebas (Pourmorad *et al.*, 2006). Berdasarkan penelitian Perdana dkk., (2018), ekstrak metanol daun jambu bol memiliki kadar IC50 sebesar 22,597 ppm termasuk memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Radikal bebas dalam tubuh apabila terakumulasi dalam jumlah besar tanpa seimbang dengan jumlah antioksidan dapat menyebabkan gejala gangguan hati (Tappi *et al.*, 2013).

Gangguan hati dapat disebabkan oleh banyak faktor seperti penyakit autoimun primer, infeksi virus, pengaruh obat-obatan, alkoholisme, defisiensi alfa-1-antitripsin serta zat-zat yang bersifat toksik seperti paparan bahan kimia dan logam berat (Meutia, 2015). Salah satu obat-obatan yang memiliki efek medis serius kerusakan organ hepar ialah Obat anti TB (OAT) (Wahyudi dan Soedarsono, 2019). Isoniazid dan rifampisin yang merupakan kombinasi dari obat anti TB (OAT) memiliki efek samping hepatotoksik yang kuat dikarenakan rifampisin dapat memicu peningkatan produksi asetilhidrazin dan hidrazin yang merupakan metabolit toksik dari metabolisme isoniazid. Produk beracun hasil dari oksidasi hidrazin tersebut menyebabkan gangguan fungsi hati (Tostmann *et al.*, 2008).

Gangguan fungsi hati merupakan salah satu gejala awal yang dapat menyebabkan timbulnya penyakit hati yang lebih kompleks. salah satu cara untuk mengetahui gangguan fungsi hati yaitu dengan cara mengukur kadar bilirubin serum. Meningkatnya kadar bilirubin *direct* dalam serum menandakan adanya gangguan fungsi hati. Bilirubin yang seharusnya disekresikan ke dalam saluran empedu menjadi terhambat yang mengakibatkan bilirubin terakumulasi di dalam darah sehingga terjadi peningkatan kadar bilirubin *direct* dalam serum (Kasper *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan efek hepatoprotektor dari daun jambu bol. Penelitian ini dibuktikan dengan menguji efek hepatoprotektor terhadap sampel yang diinduksi dengan isoniazid dan rifampisin dengan pengukuran pada parameter kadar bilirubin total dan *direct*.

B. Permasalahan Penelitian

Hati merupakan organ yang berfungsi untuk mendetoksifikasi racun yang ditimbulkan oleh zat-zat toksik yang masuk ke dalam tubuh. Oleh karena itu, hati menjadi organ vital yang rentan terjadi kerusakan. Salah satu zat toksik yang dapat merusak hati adalah obat-obatan anti tuberkulosis seperti kombinasi rifampisin dan isoniazid. Tanaman jambu air (*Syzygium samarangense*) terbukti dalam penelitian sebelumnya memiliki aktivitas antioksidan untuk melindungi hati dari pemicu kerusakan hati. Tanaman jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry.) yang memiliki genus yang sama dengan tanaman jambu air dan memiliki kandungan metabolit sekunder yang sama yaitu flavonoid perlu untuk diteliti lebih lanjut mengenai potensi aktivitas hepatoprotektornya. Pengujian aktivitas hepatoprotektor dapat dilakukan dengan mengukur kadar bilirubin. Apakah ekstrak daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry.) memiliki aktivitas hepatoprotektor terhadap kadar bilirubin total dan *direct* tikus putih jantan yang diinduksi isoniazid dan rifampisin?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas ekstrak daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry.) sebagai hepatoprotektor terhadap kadar bilirubin total dan *direct* tikus putih jantan yang diinduksi isoniazid dan rifampisin.

D. Manfaat Penelitian

Memberikan informasi dan pengetahuan khususnya kepada tenaga kefarmasian dan masyarakat mengenai khasiat dari ekstrak daun jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry.) sebagai hepatoprotektor terhadap kadar bilirubin total dan *direct*.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J. A., Lacy, C., Armstrong, L., Goldman, M., Lance, L., 2008. *Drug Information Handbook 17th Edition*. Lexi-Com American Pharmacist Association (Ebook)
- Agustina, W., & Handayani, D. 2017. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi Dari Kulit Batang Jarak (*Rinicus communis L.*). *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*, 1(2): 117-122
- Basiglio, C. L., Sanchez P. E. J., Mottino, A. D., Roma, M. G., 2009. Differential effects of silymarin and its active component silibinin on plasma membrane stability and hepatocellular lysis. *Chemico-Biological Interactions*, 179(2–3), Hlm. 297–303.
- BPOM RI., 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak* (Vol. 2). Jakarta : Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Centers for Disease Control and Prevention., 2018, Global Health Indonesia. <https://www.cdc.gov/globalhealth/countries/indonesia/default.htm> Diakses pada 9 Desember 2020
- Departemen Kesehatan RI., 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 13, 39.
- Departemen Kesehatan RI., 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat* Edisi 1. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 13.
- Departemen Kesehatan RI., 2011. *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hlm. 104-110
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan
- 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), Hlm. 303–313.
- Guyton, A. C., 1990. *Fisiologi Kedokteran*. edisi 5. Jakarta : EGC.
- Habibi, A. I., Firmansyah, R. A., Setyawati, S. M., 2018. Skrining Fitokimia Ekstrak n-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*). *Indonesian Journal of Chemical Science*, 7(1), Hlm. 3.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta : EGC. Hlm 11, 14-15, 103, 133

- Karimi, G., Vahabzadeh, M., Lari, P., Rashedinia, M., & Moshiri, M., 2011. Silymarin, a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 14(4), Hlm. 308–317.
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L. 1., Jameson, J. L., & Loscalzo, J., 2015. *Harrison's Principle of internal medicine*. edisi 19. New York : McGraw Hill Education.
- Katzung BG., 2013. *Farmakologi Dasar & Klinik edisi 12*. Jakarta : EGC
- Kee, J. L., 2007. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostik*. Jakarta : EGC.
- Kirnantoro, Ns., M., 2019. *Anatomi Fisiologi*. Yogyakarta : PT. Pustaka Baru.
- Komara, Nisa Kartika., Setiorini, Dadang Kusmana. 2014. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Kadar Bilirubin Serum Tikus Jantan Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida. Department Biologi FMIPA. Universitas Indonesia. Hlm 1-17
- Kumar, Ramzi S. Cotran, S. L. R. (2013). Buku Ajar Patologi Robbins. In Patologi
- 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
- Meena, S. Z., Rahman, M. A., Bagga, P., & Mujahid, M. 2018. Hepatoprotective activity of *Tamarindus indica* Linn 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.
- Meutia, M., 2018. *Zat-Zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar*. 49, 13. Lhokseumawe : Unimal Press
- 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), Hlm. 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.
- Patel, D., Desai, S., Desai, A., Dave, D., & 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., Rd, R., (2018). Penapisan Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Jambu Bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr & Perry.) 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

Pourmorad, F., Hosseinimehr, S. J., & Shahabimajd, N., 2006. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*, 5(11), Hlm. 1142–1145.

Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI., 2017. *Situasi Penyakit Hepatitis B di Indonesia Tahun 2017*. Jakarta : Kemenkes RI

R., Voigt. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi.*, Yogyakarta : UGM Press.

Ramappa, V., & Aithal, G. P. 2013. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanism and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(1), 37-49

Risky, T. A., & Suyatno. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Antikanker Ekstrak Metanol Tumbuhan Paku (*Adiantum philippensis* (L.)). *UNESA Journal of Chemistry*, 3(1), 89–95.

Sansena, M. A., Oktorida, R., & Wahyuni, I., 2019. Ensiklopedia Tanaman Pangan Dan Obat. In *Journal of Chemical Information and Modeling*. Vol. 53.

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(November 2017), Hlm. 145–153.

Tappi, E. S., Lintong, P., & Loho, L., 2013. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Yang Diberikan Jus Tomat (*Solanum Lycopersicum*) Pasca Kerusakan Hati Wistar Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). *Jurnal E-Biomedik*, 1(3), Hlm. 1126–1129.

Teixeira RLDF et al., 2011. Genetic polymorphisms of NAT2, CY2PE1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patient. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Vol 106(6). Hlm. 716-712.

Thapa, B. W. A. 2007. Liver Function Tests and Their Interpretation. *Gastroenterology*, 34(4). Hlm. 675–682.

- Tjay, T. H., Rahardja, K., 2015. *Obat-Obat Penting*. Jakarta : Depkes RI
- Tostmann, A., Boeree, M. J., Aarnoutse, R. E., De Lange, W. C. M., Van Der Ven, A. J. A. M., & Dekhuijzen, R., 2008. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 23(2), Hlm. 192–202.
- 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.
- United State Department of Agriculture (USDA)., 2020. *Syzygium malaccense*. <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=SYMA2> Diakses 9 Desember 2020
- Vargas-Mendoza, N., Madrigal-Santillan, E., Morales-González, A., Esquivel-Soto, J., Esquivel-Chirino, C., García-Luna y Gonzalez-Rubio, M. G., Gayosso-de-Lucio, J. A., & Morales-González, J. A., 2014. Hepatoprotective effect of silymarin. *World Journal of Hepatology*, 6(3), Hlm. 144–149.
- Verheij, E.W.M, R.E, C., 1997. *Buah-buahan yang dapat dimakan*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Wahyudi, A. D., & Soedarsono, S., 2019. Farmakogenomik Hepatotoksisitas Obat Anti Tuberkulosis. *Jurnal Respirasi*, 1(3),. Hlm. 103-108
- 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, J. W., Lin, L. C., & Tsai, T. H., 2009. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *Journal of Ethnopharmacology*, 121(2), Hlm. 185–193.