

Uji Aktivitas ALT, AST dan Histopatologi Ekstrak Etanol Rimpang Temu Kunci (*Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf) pada Tikus Putih Jantan

Mawandha Sari Harahap¹, Urip Harahap^{2*}, Panal Sitorus³

¹ Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

² Fakultas Farmasi, Departemen Farmakologi Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

³ Fakultas Farmasi, Departemen Biologi Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Email: ¹mawandhasari17@gmail.com, ^{2*}urip@usu.ac.id, ³sitoruspanal@gmail.com

Abstrak—Penelitian eksperimental di bidang hepatologi pada pengembangan obat tradisional menjadi solusi farmakologis potensial untuk melindungi hati dari sirosis. Sejalan dengan itu, penelitian ini menyelidiki efek ekstrak etanol rimpang temu kunci pada sirosis hati. Tikus dibagi menjadi enam kelompok, kelompok kontrol normal tikus tidak diberikan apapun selain pellet dan air secukupnya, pada kelompok kontrol negatif diberikan secara oral CMC-Na 0,5%, 200 mg asetilsistein (dosis dikonversi ke tikus) diberikan pada kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan diberikan ekstrak etanol rimpang temu kunci dosis 250, 500, 750 mg/kg BB, diberikan setiap hari selama 10 hari. Kemudian pada hari ke 10 setelah 1 jam pemberian ekstrak dilakukan induksi dengan parasetamol 800 mg/kg BB peroral; 16 jam setelah induksi tikus dikorbankan, darah diambil untuk pemeriksaan enzim ALT dan AST, kemudian organ hati diambil untuk pemeriksaan histopatologi. Pemberian ekstrak etanol rimpang temu kunci dapat mencegah terjadinya kerusakan hati melalui penurunan kadar enzim ALT dan AST pada serum darah tikus. Dosis terbaik dalam penurunan enzim ALT dan AST dihasilkan pada pemberian ekstrak etanol rimpang temu kunci 500 mg/kg BB setiap hari selama 10 hari. Pada dosis 500 mg/kg BB ekstrak etanol rimpang temu kunci secara morfologi (evaluasi dengan pewarnaan H&E) juga dapat memperbaiki jaringan hati yang rusak akibat induksi parasetamol. Perkembangan kerusakan hati dapat diinterpendensi dengan menggunakan ekstrak etanol rimpang temu kunci, sehingga status morfologi hati, struktur dan fungsi hati dapat dipertahankan.

Kata Kunci: Rimpang temu kunci, hepatoprotektif, ekstraksi

Abstract— Experimental research in the field of hepatology on the development of traditional medicine into a potential pharmacological solution to protect the liver from cirrhosis. Accordingly, this study investigated the effect of ethanol extract of temu kunci rhizome on liver cirrhosis. The rats were divided into six groups, the normal control group was given nothing but pellets and sufficient water, the negative control group was given orally CMC-Na 0.5%, 200 mg acetylcysteine (dose converted to rat) was given to the positive control group, and the treatment group was given ethanol extract of temu kunci rhizome doses of 250, 500, 750 mg/kg BW, given daily for 10 days. Then on the 10th day after 1 hour of extract administration, induction was carried out with paracetamol 800 mg/kg BW orally; 16 hours after induction, rats were sacrificed, blood was taken for ALT and AST enzyme examination, then liver organs were taken for histopathological examination. The administration of ethanol extract of temu kunci rhizome can prevent liver damage by reducing ALT and AST enzyme levels in rat blood serum. The best dose in reducing ALT and AST enzymes was produced by giving 500 mg/kg BW of temu kunci rhizome ethanol extract every day for 10 days. At a dose of 500 mg/kg BW ethanol extract of temu kunci rhizome morphologically (evaluation with H&E staining) can also repair liver tissue damaged by paracetamol induction. The development of liver damage can be interpendency by using ethanol extract of temu kunci rhizome, so that the status of liver morphology, structure and function of the liver can be maintained.

Keywords: Rimpang temu kunci, hepatoprotective, extraction

1. PENDAHULUAN

Hati adalah organ yang berperan dalam metabolisme racun dari dalam tubuh dan juga merupakan target dari radikal bebas ketika terjadi stress oksidatif. Stress oksidatif terjadi karena adanya ketidak seimbangan jumlah radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh, radikal bebas adalah golongan senyawa kimia yang sangat reaktif, yang dapat berikatan dengan protein seluler sehingga menyebabkan kerusakan DNA, gangguan jalur sintesis protein, hilangnya aktivitas enzim, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel (Ndaong et al., 2014). Penyakit hati kronis yang disebut sirosis hati ditandai dengan adanya pertumbuhan jaringan yang tidak normal (nodul) dan lembaran jaringan ikat yang menghalangi arsitektur normal hati dan tidak terhubung ke pembuluh darah normal. Nodul ini memiliki berbagai ukuran, yaitu mikronodular dan makronodular. Sirkulasi darah di dalam hati mungkin terhambat oleh sirosis, terutama dalam situasi yang sangat parah, menyebabkan gagal hati progresif (Fransiska & Rahmadani, 2017; Hanafiah et al., 2021).

Sirosis hati adalah suatu kondisi di mana terbentuknya jaringan parut pada hati akibat cedera jangka panjang, sehingga menyebabkan hati tidak berfungsi secara normal. Sirosis hati juga dikenal sebagai stadium akhir dari fibrosis hati. Hal ini mengancam jiwa termasuk pendarahan, gagal hati, dan ensefalopati. Sirosis hati tidak memiliki obat saat ini. Meluasnya penggunaan obat-obatan dengan efek samping, menyebabkan sirosis hati menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius (Sujana et al., 2022; Widjaja & Karjadi, 2011). Radikal bebas diproduksi dalam jumlah besar sebagai produk sampingan yang tak terhindarkan dari berbagai proses metabolisme, dan dalam kasus tertentu, seperti pada aktivasi neutrofil, akan menyebabkan meningkatnya radikal bebas dalam tubuh. Selanjutnya, radikal bebas dapat diproduksi dalam tubuh sebagai reaksi terhadap radiasi elektromagnetik dari lingkungan, dan dapat diproduksi secara langsung sebagai polutan pengoksidasi seperti ozon dan nitrogen dioksida (Lubis et al., 2023). Kerusakan dapat berkembang di berbagai jaringan jika antioksidan dalam tubuh lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah radikal bebas. Ketika konsentrasi ROS melebihi jumlah antioksidan dalam tubuh manusia, stres oksidatif yang berbahaya terbentuk, yang dapat menyebabkan penyakit kronis (Lubis et al., 2022; Satria et al., 2017).

Temu kunci dengan nama latin *Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf. (Sinonim. *Boesenbergia pdanurata* Roxb, *Kaempferia pdanurata* Roxb) atau juga dikenal sebagai jahe Cina dan *fingerroot* secara tradisional banyak digunakan untuk bumbu masakan secara empiris telah digunakan untuk pengobatan tradisional seperti tumor, diare, edema, dermatitis, pengobatan infeksi mulut (sariawan), dispepsia, perut kembung, keputihan, diuretik, batuk kering, gangguan gastrointestinal, perawatan pasca melahirkan, penyembuh luka, malaria, rematik, radang selaput lendir, peluruh air seni dan sebagai tonikum (Akmalia et al., 2016; Sujana et al., 2022). Uji aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol rimpang temu kunci menunjukkan penggunaan ekstrak rimpang temu kunci berbasis etanol dapat menghentikan perkembangan sirosis hati pada tikus yang diinduksi oleh thioacetamide.

Pengujian sebelumnya telah dilakukan pengujian dampak minyak rajas yang diberikan secara oral terhadap histopatologi hati dan aktivitas aminotransferase ayam kampung jantan dampak minyak rajas yang diberikan secara oral terhadap histopatologi hati dan aktivitas aminotransferase ayam kampung jantan (Teja et al., n.d.), pengujian histopatologi serta aktivitas hati kelinci lokal (*Lepus sp.*) yang diberi ransum tepung daun kaliandra (*Calliandra calothyrsus* Meisn.) dan kulit nanas (*Ananas comosus* L.) (Wiranatha et al., 2019), penelitian Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Ekstrak Etanol Kunyit Dan Jahe Terhadap Fungsi Hepar Tikus Putih. Dari hasil pengujian yang dilakukan didapatkan hasil bahwa masing – masing sampel yang diujikan memiliki pengaruh terhadap ALT, AST dan Histopatologi pada hewan percobaan. Metode yang digunakan pada pengujian sebelumnya adalah menggunakan metode pelarut pendeteksinya adalah *Ethylene Diamine Tetra Acetic* (EDTA) sedangkan pada pengujian ini tidak menggunakan reagen pendeteksi tersebut tetapi memberikan hasil yang sama.

Berdasarkan latar belakang diatas, pengembangan obat tradisional terhadap sirosis hati perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap peningkatan *Alanine transaminase* (ALT), *Aspartate transaminase* (AST) dan efek histopatologi hati pada tikus sebagai hewan percobaan.

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

2.1.1 Alat

Alat – alat yang digunakan pada penelitian ini adalah lat-alat gelas laboratorium, pisau (Cutter), blender (Miyako), rotary evaporator (Sigma-Aldrich, USA), cawan penguap, oven (Memmert), desikator, neraca kasar (Home Line), neraca listrik (Boeco), *microplate reader*, oral sonde, alat-alat bedah, *microtube*, seperangkat alat sentrifuse, mortar dan stamper, spuit 1 mL, spuit 3 mL, labu ukur (iwaki), beaker glass (pyrex).

2.1.2 Bahan

Bahan – bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah rimpang temu kunci, etanol 96%, CMC-Na, *N-acetyl-p-aminophenol* (APAP) (Sigma-Aldrich, USA), asetilsistein, kloroform, normal saline, xylol, alcohol 96%, aquadest, *hematoxylin*, *alcohol acid 1%*, *eosin 1%*, *twen-2*, kloroform.

2.2. Pengolahan Sampel

Sampel rimpang temu kunci segar dimurnikan dari kontaminan, dicuci bersih, kemudian ditiriskan. Rimpang juga dibelah dan ditimbang berat basahya. Setelah itu dikeringkan dalam lemari pengering sampai kering (ditunjukkan dengan rimpang yang mudah patah), kemudian ditimbang kembali sebagai berat kering. Terakhir diblender dan ditentukan berat serbuk simplisianya. Di dalam kantong plastik berlabel, serbuk simplisia dimasukkan sebelum disimpan pada suhu ruang (Dalimunthe et al., 2022).

2.3 Pembuatan Ekstrak

Maserasi adalah metode yang digunakan untuk menghasilkan ekstrak, dimana maserasi adalah proses ekstraksi secara perendaman simplisia dengan pelarut yang sesuai. Simplisia dari rimpang temu kunci direndam dengan etanol 96% selama 5 hari, disaring residu diremaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% selama 2 hari. Filtrat 1 dan 2 yang sudah dicampur dipampatkan hingga kental dengan menggunakan *rotary evaporator* (Sari et al., 2019).

2.4. Penyiapan Hewan Percobaan

Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan yang sehat dan memiliki berat badan \pm 200-240 g. Banyaknya hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini dihitung berdasarkan rumus Frederer. Sebelum dilakukan percobaan, hewan uji terlebih dahulu diaklimatisasi selama satu minggu (7 hari) dengan tetap mendapatkan pemberian makan pellet dan pemberian minum secukupnya (Kaban et al., 2020)

2.5. Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Rimpang Temu Kunci (EERTK)

Pembuatan suspensi EERTK dilakukan dengan cara sebagai berikut: sebanyak 250 mg EERTK dimasukkan ke dalam lumpang tetesi dengan sedikit twen-20. Lalu ditambahkan ke dalamnya suspensi CMC-Na 0,5% sedikit demi sedikit sambil digerus sampai homogen kemudian masukkan dalam labu tentukur berukuran 10 mL. Volume dicukupkan dengan

CMC-Na 0,5% sampai garis tanda. Prosedur yang sama dilakukan untuk pembuatan suspensi EERTK 500 dan 750 mg/KgBB.

2.6 Pembuatan Suspensi *N-acetyl-p-aminophenol* (APAP)

Suspensi APAP dibuat dengan cara 800 mg serbuk murni parasetamol yang telah ditimbang kemudian disuspensikan CMC-Na 0,5% sedikit demi sedikit, kemudian masukkan dalam labu ukur 10 mL, cukupkan volume CMC-Na 0,5% hingga 10 mL. Kemudian dihomogenkan (Senthil & Sripreethi, 2011).

2.7. Desain Kelompok Uji

Sebanyak 24 ekor tikus putih jantan dibagi dalam 6 kelompok perlakuan, pada setiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus putih jantan.

Kelompok 1 : kontrol normal, tanpa perlakuan

Kelompok 2 : kontrol negative, diberikan suspensi CMC-Na 0,5%

Kelompok 3 : kontrol positif, diberikan suspensi setara asetilsistein 200 mg dosis manusia

Kelompok 4 : perlakuan uji 1 EERTK dosis 250 mg/kgBB

Kelompok 5 : perlakuan uji 2 EERTK dosis 500 mg/kgBB

Kelompok 6 : perlakuan uji 3 EERTK dosis 750 mg/kgBB

Setiap pemberian perlakuan dilakukan selama 10 hari berturut-turut sekali sehari, kemudian pada hari ke-10 diinduksi secara peroral dengan APAP 800 mg/kgBB pada 1 jam setelah pemberian suspensi sediaan. Hewan uji tetap diberikan makanan dan minuman. Pada 16 jam setelah pemberian APAP di hari ke-11 tikus dikorbankan dengan cara dianastesi dengan kloroform lalu dikorbankan, kemudian dilakukan pembedahan dan pengumpulan darah dilakukan menggunakan jarum suntik langsung dari jantung tikus, darah dimasukkan ke dalam microtube, serum dipisahkan dengan cara sentrifugasi pada 1500 r/min selama 15 menit, organ hati juga diambil dan dimasukkan ke pot yang sudah berisi buffer formalin.

2.8 Pengukuran Parameter Biokimia Serum Terkait dengan Disfungsi Hepatik

Nilai ALT, AST pada serum tikus ditentukan menggunakan *microplate reader* (Laboratorium Kesehatan Daerah Kota Medan) sesuai dengan protokol pabrikaan.

2.9 Pemeriksaan Histopatologi

Pewarnaan hematoxilin dan eosin (H&E) dilakukan untuk mengevaluasi adanya kerusakan pada jaringan hati, specimen jaringan difiksasi dalam larutan paraformaldehid 4% selama minimal 24 jam, proses selanjutnya jaringan ditanam dalam blok paraffin. Blok kemudian dipotong setebal 4 μ m, kemudian potongan tersebut dideparafinisasi dan diwarnai dengan hematoxilin dan eosin (H&E) untuk mengevaluasi morfologi.

2.10 Analisis Statistik

Analisis statistik menggunakan *one way-ANOVA* diikuti dengan analisis Turkey Post-Hoc, menggunakan program SPSS (Versi 25, SPSS Inc., Chicago, IL, AS). Nilai $p < 0.05$ dianggap sebagai indikasi perbedaan yang signifikan secara statistik antara pengukuran kedua kelompok yang dibandingkan. Semua bacaan dan nilai yang dihitung dilaporkan berdasarkan Mean \pm SD.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Ekstraksi

Ekstraksi melalui penggunaan etanol sebagai pelarut. Maserasi sampel seberat 500 gram, untuk menghitung persentase rendemen, cukup bandingkan jumlah total ekstrak yang dihasilkan dengan jumlah total simplisia yang terekstraksi dan hasilnya dikalikan dengan 100. Hasil ekstraksi disajikan pada Tabel 1

Tabel 1. Hasil ekstraksi

Simplisia	Berat Simplisia	Berat Ekstrak	Rendemen
Rimpang Temu Kunci	500 gram	52 gram	10,4%

3.2. Hasil Pengujian Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Rimpang Temu Kunci

3.2.1 Pengukuran Alanine Aminotransferase pada Serum Tikus

Alanine aminotransferase (ALT) adalah suatu enzim yang dapat mengkatalis alanine dan α -ketoglutarate dan mengubahnya menjadi glutamate dan pyruvate yang berkontribusi pada metabolisme nitrogen selular dan glukoneogenesis liver. Enzim ini juga dikenal dengan nama serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT). Pengukuran kadar ALT pada serum darah manusia telah terbukti sebagai indikator untuk mengevaluasi fungsi liver. Adanya kerusakan pada liver atau organ menyebabkan terjadinya peningkatan kadar ALT pada serum darah (Ghany et al., 2020). Pada penelitian ini untuk menganalisis adanya penurunan fungsi hati tikus putih jantan akibat diinduksi dengan APAP 800 mg/kg BB maka dilakukan juga pengujian terhadap enzim ALT. Hasil dari analisis *one way-ANOVA* diperoleh nilai signifikansi = 0.001 ($p < 0.05$) pada masing-masing kelompok perlakuan, yang berarti pemberian ekstrak etanol rimpang temu kunci dengan variasi dosis mampu memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kadar enzim ALT pada tikus. Hasil rata-rata kadar ALT pada masing-masing kelompok tikus dapat dilihat pada Tabel 2

Tabel 2. Hasil pengukuran rata-rata kadar ALT pada serum darah tikus

Kelompok	Rata-rata kadar AST (U/L) \pm SD
Kontrol Normal (P1)	264.5000 \pm 11.73314 ^a
APAP (P2)	527.5000 \pm 39.26406 ^c
Asetilsistein + APAP (P3)	293.7500 \pm 36.37192 ^a
EERTK 250 + APAP (P4)	355.0000 \pm 43.39739 ^b
EERTK 500 + APAP (P5)	282.5000 \pm 35.93976 ^a
EERTK 750 + APAP (P6)	300.7500 \pm 14.45395 ^a

Keterangan :

a = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0.05$)

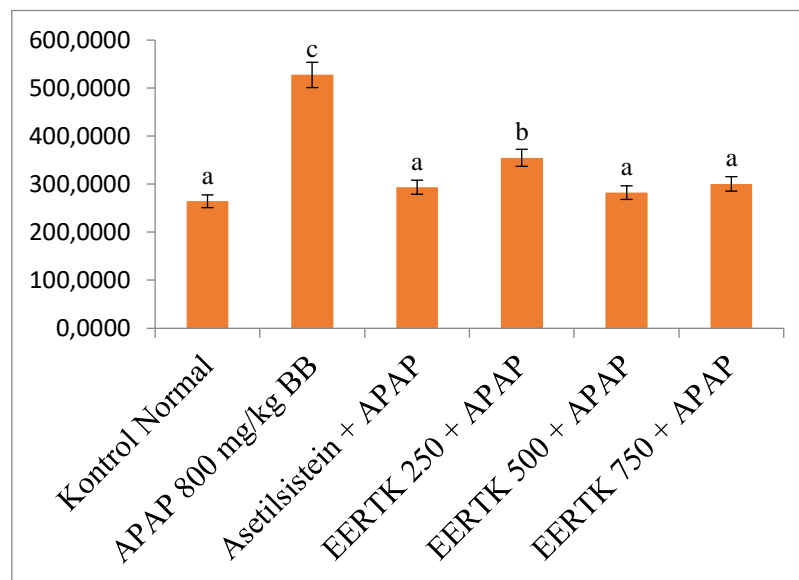
b = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal dan berbeda signifikan dengan kontrol negatif ($p < 0.05$)

c = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal ($p < 0.05$)

Berdasarkan hasil analisis diperoleh rata-rata nilai kadar ALT pada kelompok kontrol normal adalah 264.5000 \pm 11.73314 U/L. nilai tersebut merupakan nilai kadar standar ALT tikus dalam keadaan sehat (normal). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kadar ALT pada kelompok kontrol normal lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain yang dilakukan induksi dengan APAP 800 mg/kg BB. Kelompok kontrol positif (asetilsistein 200 mg) memiliki rata-rata kadar ALT 293.7500 \pm 36.37192 U/L dan kelompok kontrol negatif (APAP 800 mg/kg BB) memiliki rata-rata kadar ALT paling tinggi yaitu 527.5000 \pm 39.26406 U/L.

Kelompok kontrol negatif menunjukkan rata-rata kadar ALT yang paling tinggi jika dibandingkan dengan semua kelompok. Ini disebabkan karena dosis APAP 800 mg/kg BB dapat menyebabkan kerusakan hati yang ditandai dengan peningkatan kadar ALT pada serum darah hewan tikus. Akibatnya efek kerusakan sel hati pada kelompok kontrol negatif jauh lebih besar (Lubis, Hasibuan, et al., n.d.)

Hasil analisis *one way-ANOVA* menunjukkan bahwa pemberian APAP dapat menginduksi kerusakan hati dan mengakibatkan meningkatnya kadar ALT, tingginya kadar ALT dalam serum darah dapat mengindikasikan terjadinya kerusakan sel pada hati. Terjadinya peningkatan aktivitas dari enzim ALT pada serum darah merupakan petunjuk sensitif kearah kerusakan hati, karena kondisi kerusakan hati yang sedang terjadi dapat mempengaruhi tingginya kadar ALT pada serum. Enzim ALT yang keluar dari sel hati kemudian akan masuk ke dalam sistem peredaran darah karena adanya perubahan permeabilitas membrane (Jamialahmadi et al., 2021). Grafik pengaruh kelompok perlakuan terhadap kadar ALT dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik pengukuran nilai alanine aminotransferase

Berdasarkan analisis statistika lanjutan Turkey Post-Hoc dapat diketahui perbedaan yang lebih spesifik antara kelompok perlakuan, kelompok kontrol normal dengan kontrol negatif berbeda nyata dengan nilai signifikansi = 0.001 ($p < 0.05$), dan kelompok kontrol negatif jika dibandingkan dengan kelompok asetilsistein dan kelompok perlakuan EERTK pada dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 750 mg/kg BB memberikan pengaruh yang signifikan pada penurunan kadar ALT jika dibandingkan terhadap kontrol negatif dengan nilai signifikansi masing-masing = 0.001 ($p < 0.05$).

Kelompok kontrol negatif menunjukkan rata-rata kadar ALT yang paling tinggi jika dibandingkan dengan semua kelompok. Ini disebabkan karena dosis APAP 800 mg/kg BB (Lucas et al., 2020) dapat menyebabkan kerusakan hati yang ditandai dengan peningkatan kadar ALT pada serum darah hewan tikus. Akibatnya efek kerusakan sel hati pada kelompok kontrol negatif jauh lebih besar.

Pada kelompok kontrol normal jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (asetilsistein 200 mg) diperoleh nilai signifikansi = 0.086 ($p > 0.05$), dan jika kelompok normal dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan dosis EERTK dosis 500 dan 750 mg/kg BB dengan nilai signifikansi masing-masing = 0.967 dan 0.626 ($p > 0.05$). Pada kelompok dosis 250 mg/kg BB diperoleh nilai signifikansi = 0.011 ($p < 0.05$) menunjukkan ada perbedaan signifikan nilai kadar ALT jika dibandingkan dengan kontrol normal, namun jika dibandingkan dengan kontrol negatif diperoleh signifikansi = 0.001 ($p < 0.05$) ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai kadar ALT jika dibandingkan dengan kontrol negatif, dapat disimpulkan bahwa dosis EERTK 250 mg/kg BB dapat menurunkan kadar ALT pada serum darah tikus namun dengan nilai penurunan kadar ALT yang masih berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kontrol normal. Sedangkan pada dosis EERTK 500 dan 750 mg/kg BB memiliki nilai signifikansi ($p > 0.05$) jika dibandingkan dengan kontrol normal ini menerangkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan, sehingga dari hasil analisis diketahui bahwa dosis asetilsistein 200 mg serta dosis EERTK 500 dan 750 mg/kg BB memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar ALT pada serum darah tikus, yang hampir sama dengan nilai kadar ALT pada serum darah tikus pada kelompok normal.

Pemberian ekstrak etanol rimpang temu kunci selama 10 hari sebelum dilakukan induksi dengan APAP memberikan pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar ALT pada kelompok EERTK 250 mg/kg BB ($355.0000 \pm 43.39739b$ U/L), EERTK 500 mg/kg BB ($282.5000 \pm 35.93976a$ U/L), dan EERTK 750 mg/kg BB ($300.7500 \pm 14.45395a$ U/L) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (APAP 800 mg/kg BB) yang memiliki kadar ALT paling tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan dari flavonoid yang terkandung dalam rimpang temu kunci yang kemungkinan berperan dalam menghambat terjadinya peningkatan kadar ALT dan meningkatkan kapasitas antioksidan endogen di dalam tubuh sehingga pada akhirnya dapat menurunkan kadar ALT dalam serum darah tikus, walau belum mencapai nilai normal. Berdasarkan gambar grafik hasil statistik juga mengungkapkan bahwa dosis EERTK 250 mg/kg BB sudah dapat menurunkan kadar ALT, namun dosis EERTK yang paling baik dalam menurunkan kadar ALT adalah pada dosis 500 mg/kg BB. sedangkan pada dosis 750 mg/kg BB penurunan kadar total ALT hampir setara dengan pemberian dosis EERTK 500 mg/kg BB. Penggunaan asetilsistein 200 mg sebagai kontrol positif terbukti dapat menurunkan kadar ALT dengan nilai yang hampir sama dengan dosis EERTK 500 dan 750 mg/kg BB, sedangkan jika asetilsistein dosis 200 mg dibandingkan dengan EERTK pada dosis 500 mg/kg BB maka diketahui bahwa EERTK dosis 500 mg/kg BB masih menghasilkan penurunan kadar ALT yang hampir sama.

ALT adalah enzim utama yang terakumulasi dalam sitosol hepatosit. Enzim ini dapat ditemukan di sel – sel hati, otot, ginjal, jantung dan sebagian besar ditemukan di sitoplasma sel hati. Jumlah yang lebih terdapat pada pankreas, paru, limpa dan eritrosit. Pemeriksaan konsentrasi ALT dapat memberikan informasi yang lebih spesifik dan sensitif terhadap kerusakan hepatoseluler akut dibandingkan dengan konsentrasi AST (Prasetyawan et al., 2021). ALT terdiri dari 496

asam amino, memiliki waktu paruh 47 ± 10 jam, dan dikodekan oleh gen ALT, yang berada di lengan panjang kromosom. Secara fisik, enzim ALT mengkatalisis transfer gugus amino dari L-alanin ke α -ketoglutarat, dan produk yang dikonversi adalah L-glutamat dan piruvat di dalam hati, yang merupakan proses penting dari siklus asam trikarboksilat (TCA). Dalam proses ini, koenzim, piridoksal fosfat, diperlukan. ALT terutama terakumulasi dalam sitosol hepatosit. Aktivitas ALT dalam sel hati kira-kira 3000 kali lebih tinggi dari aktivitas ALT serum. Ketika cedera hati terjadi, ALT dilepaskan dari sel hati yang terluka dan menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam aktivitas ALT serum. ALT juga terdapat dalam otot, jaringan adiposa, usus, usus besar, prostat, dan otak. Namun, konsentrasi ALT dalam organ-organ ini jauh lebih rendah daripada hati (Satria et al., 2022)

3.2.2 Pengukuran Aspartate Aminotransferase pada Serum Tikus

Enzim aspartate aminotransferase (AST) atau disebut juga *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) ditemukan hampir diseluruh jaringan tubuh kecuali pada tulang. AST menentukan pertukaran kelompok amino yang reversibel diantara glutamate dan aspartate. Pada organ seperti ginjal, pancreas, dan liver serta sel darah merah seperti; jaringan otot dan sel jantung mengandung enzim tersebut. Kerusakan pada sel hati ataupun pada organ, jaringan serta sel tersebut dapat menyebabkan tingginya kadar AST dalam serum darah (Yadav et al., 2022). Pada sel – sel jantung, hati, paru – paru, limpa, ginjal, pankreas, otak dan otot rangka enzim AST ini dapat ditemukan, dengan tingkat tertinggi ditemukan di sel – sel jantung. Sehingga pemeriksaan konsentrasi AST memberikan hasil yang tidak spesifik terhadap kerusakan sel hati dibandingkan dengan ALT. Konsentrasi AST akan menjadi lebih tinggi jika terjadi nekrosis jaringan yang lebih hebat (Putri et al., 2021).

Data hasil uji AST terhadap tikus putih jantan yang diinduksi dengan APAP 800 mg/kg BB dianalisis menggunakan *one way-ANOVA*. Hasil dari analisis *one way-ANOVA* diperoleh nilai signifikansi = 0.001 ($p < 0.05$) pada masing-masing kelompok perlakuan, dari nilai yang diperoleh tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada nilai kadar AST antara kelompok perlakuan. Yang berarti pemberian ekstrak etanol rimpang temu kunci variasi dosis dapat memberikan pengaruh yang bermakna terhadap penurunan kadar AST.

Hasil pengukuran rata-rata kadar AST pada serum darah tikus dapat dilihat pada Tabel 3 dibawah ini.

Tabel 3. Hasil Pengukuran Rata-Rata Kadar AST pada Serum Darah Tikus

Kelompok	Rata-rata kadar AST (U/L) \pm SD
Kontrol Normal (P1)	327.7500 \pm 37.85389a
APAP (P2)	524.7500 \pm 18.02544c
Asetilsistein + APAP (P3)	382.7500 \pm 39.89465a
EERTK 250 + APAP (P4)	401.2500 \pm 13.30100b
EERTK 500 + APAP (P5)	341.2500 \pm 25.28998a
EERTK 750 + APAP (P6)	407.0000 \pm 12.88410b

Keterangan :

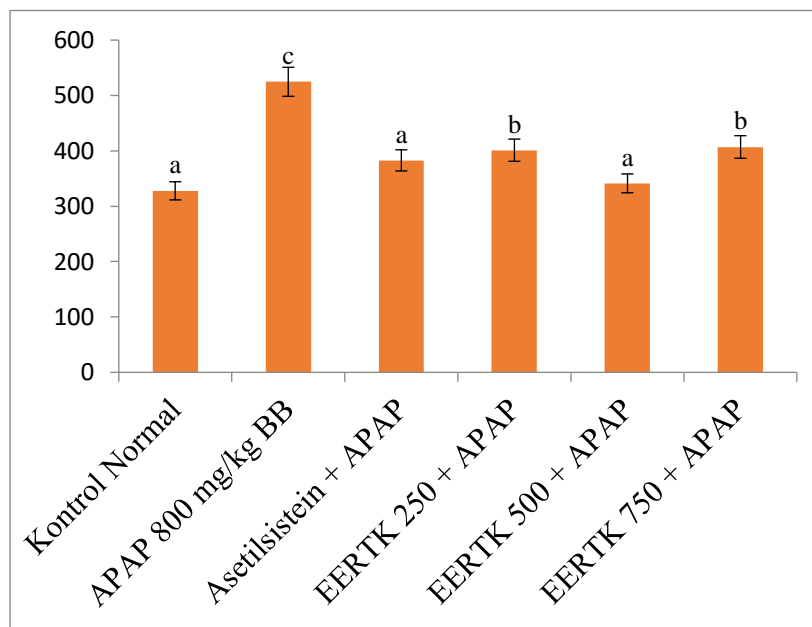
a = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0.05$)

b = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal dan berbeda signifikan dengan kontrol negatif ($p < 0.05$)

c = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal ($p < 0.05$)

Berdasarkan hasil analisis diperoleh rata-rata nilai kadar AST pada kelompok kontrol normal adalah 327.7500 \pm 37.85389 U/L. nilai tersebut merupakan nilai kadar standar AST tikus dalam keadaan sehat (normal). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kadar AST pada kelompok kontrol normal lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain yang dilakukan induksi dengan APAP 800 mg/kg BB. Kelompok kontrol positif (asetilsistein 200 mg) memiliki rata-rata kadar AST 382.7500 \pm 39.89465 U/L dan kelompok kontrol negatif (APAP 800 mg/kg BB) memiliki rata-rata kadar AST paling tinggi yaitu 524.7500 \pm 18.02544 U/L.

Kelompok kontrol negatif menunjukkan rata-rata kadar AST yang paling tinggi jika dibandingkan dengan semua kelompok. Ini disebabkan karena dosis APAP 800 mg/kg BB (Lubis et al., 2023), dapat menyebabkan kerusakan hati yang ditandai dengan peningkatan kadar AST pada serum darah hewan tikus. Akibatnya efek kerusakan sel hati pada kelompok kontrol negatif jauh lebih besar. Terjadinya peningkatan aktivitas dari enzim AST pada serum darah merupakan salah satu petunjuk kearah terjadinya kerusakan hati, karena kondisi kerusakan hati yang sedang terjadi dapat mempengaruhi tingginya kadar AST pada serum. Enzim AST yang keluar dari sel hati kemudian akan masuk ke dalam sistem peredaran darah karena adanya perubahan permeabilitas membran (Chuang et al., 2018). Grafik pengaruh kelompok perlakuan terhadap kadar AST dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Grafik pengukuran nilai aspartate aminotransferase

Hasil analisis statistika lanjutan Turkey Post-Hoc dapat diketahui perbedaan yang lebih spesifik antara kelompok perlakuan, kelompok kontrol normal dengan kontrol negatif berbeda nyata dengan nilai signifikansi = 0.001 ($p < 0.05$), dan kelompok kontrol negatif jika dibandingkan dengan kelompok asetilsistein dan kelompok perlakuan EERTK pada dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 750 mg/kg BB memberikan perbedaan yang signifikan pada penurunan kadar AST jika dibandingkan terhadap kontrol negatif dengan nilai signifikansi masing-masing = 0.001 ($p < 0.05$).

Kelompok kontrol negatif menunjukkan rata-rata kadar AST yang paling tinggi jika dibandingkan dengan semua kelompok. Hal ini sejalan dengan dua pengujian biomarker hati yang lain yaitu terjadi peningkatan total bilirubin dan enzim ALT pada serum darah tikus. Ini disebabkan karena dosis APAP 800 mg/kg BB (Shanmugam et al., 2013), dapat menyebabkan kerusakan hati yang ditandai dengan peningkatan kadar dari biomarker kerusakan hati seperti total bilirubin, ALT, dan AST pada serum darah hewan tikus. Akibatnya efek kerusakan sel hati pada kelompok kontrol negatif menjadi jauh lebih besar.

Kelompok kontrol normal jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (asetilsistein 200 mg) diperoleh nilai signifikansi = 0.086 ($p > 0.05$), dan jika kelompok normal dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan dosis EERTK dosis 500 mg/kg BB nilai signifikansi yang diperoleh = 0.978 ($p > 0.05$). Pada kelompok dosis 250 dan 750 mg/kg BB diperoleh nilai signifikansi masing-masing = 0.012 dan 0.006 ($p < 0.05$) menunjukkan ada perbedaan yang signifikan terhadap nilai kadar AST jika dibandingkan dengan kontrol normal, yaitu kadar AST pada serum darah tikus masih sangat tinggi jika dibandingkan nilai kadar AST pada kontrol normal. Namun jika kelompok dosis EERTK 250 dan 750 mg/kg BB dibandingkan dengan kontrol negatif diperoleh signifikansi masing-masing = 0.001 ($p < 0.05$) ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan, yaitu terjadi penurunan kadar AST yang signifikan jika dibandingkan dengan kontrol negatif, dapat disimpulkan bahwa dosis EERTK 250 dan 750 mg/kg BB dapat menurunkan kadar AST pada serum darah tikus namun dengan nilai penurunan kadar AST yang masih berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kadar AST pada kontrol normal. Sedangkan pada dosis EERTK 500 mg/kg BB memiliki nilai signifikansi ($p > 0.05$) jika dibandingkan dengan kontrol normal. Ini menerangkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan, sehingga dari hasil analisis diketahui bahwa dosis asetilsistein 200 mg serta dosis EERTK 500 mg/kg BB memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar AST pada serum darah tikus, yang hampir sama dengan nilai kadar AST pada serum darah tikus pada kelompok normal.

Berdasarkan analisis statistik pemberian praterapi EERTK memberikan pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar enzim AST pada serum darah tikus kelompok EERTK 250 mg/kg BB ($401.2500 \pm 13.30100b$ U/L), EERTK 500 mg/kg BB ($341.2500 \pm 25.28998a$ U/L), dan 750 mg/kg BB ($407.0000 \pm 12.88410b$ U/L) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (APAP 800 mg/kg BB) yang memiliki kadar enzim AST paling tinggi. Hal ini dapat menunjukkan bahwa kandungan dari flavonoid yang terkandung dalam rimpang temu kunci yang kemungkinan berperan dalam menghambat terjadinya peningkatan kadar AST dan meningkatkan kapasitas antioksidan endogen di dalam tubuh sehingga pada akhirnya dapat menurunkan kadar AST dalam serum darah tikus, walau belum mencapai nilai normal. Berdasarkan gambar grafik hasil statistik juga mengungkapkan bahwa dosis EERTK 250 dan 750 mg/kg BB sudah dapat menurunkan kadar AST jika dibandingkan dengan nilai kadar AST pada kontrol negatif. Namun dosis EERTK yang paling baik dalam menurunkan kadar AST adalah pada dosis 500 mg/kg BB. Penggunaan asetilsistein 200 mg sebagai kontrol positif terbukti dapat menurunkan kadar AST dengan nilai yang hampir sama dengan dosis EERTK 500 mg/kg BB.

Aspartate aminotransaminase (AST), juga dikenal sebagai serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT), adalah enzim fosfat piridoksal (PLP). Peningkatan yang signifikan dalam serum (10-100 kali normal) dari AST menunjukkan kerusakan hati yang parah (hepatitis virus atau nekrosis hati toksik) atau adanya kerusakan pada sel jantung (Milo et al., 2020)

Tikus yang diberikan ekstrak kental etanol rimpang temu kunci selama 10 hari sebelum diinduksi dengan APAP, peningkatan kadar total bilirubin, enzim ALT dan enzim AST dapat dicegah. Kecendrungan efek dalam memulihkan keseimbangan total bilirubin, enzim ALT dan enzim AST pada serum darah tikus dapat dikaitkan dengan kapasitas ekstrak etanol rimpang temu kunci dalam mengatur status antioksidan hati atau untuk berpartisipasi langsung dalam proses penangkal radikal bebas.

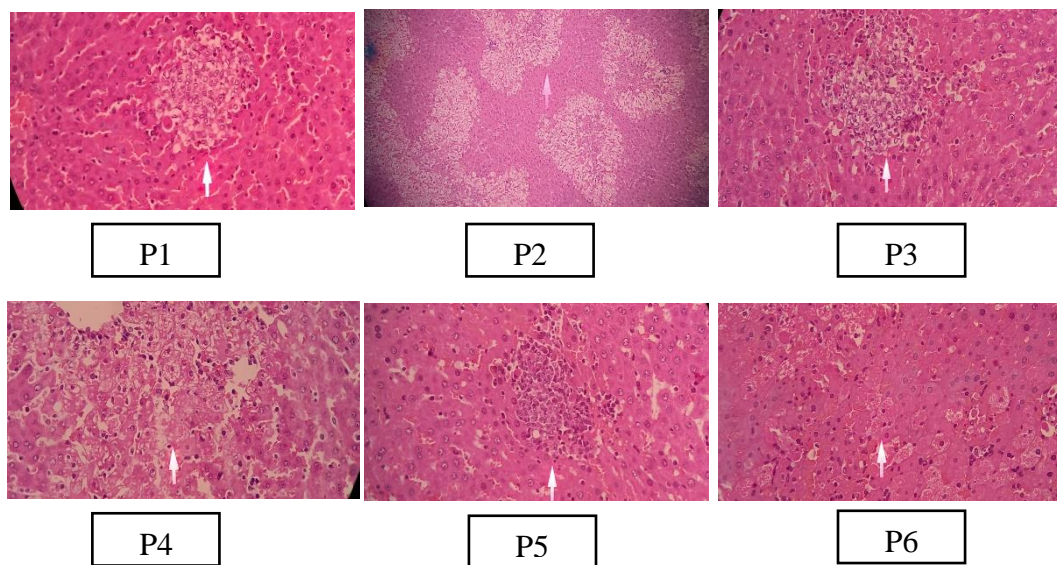
Pemberian APAP dosis 800 mg/kg BB dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati pada tikus (Simorangkir et al., 2019). Hepatotoksisitas APAP telah diketahui disebabkan oleh pembentukan metabolit NAPQI toksik. Metabolit APAP reaktif N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) membentuk ikatan dengan protein mitokondria, khususnya komponen rantai transpor elektron seperti ATP sintase, yang mengakibatkan malfungsi mitokondria (Qiu et al., 1998). Selanjutnya, aktivitas kompleks I (Dalimunthe et al., 2017), yang telah diidentifikasi sebagai sumber radikal bebas pada mitokondria dalam berbagai pengaturan menjadi lebih tinggi setelah overdosis APAP, dan ini berkaitan dengan tingkat keparahan kerusakan hati (Lubis et al., 2022).

Senyawa polifenol seperti flavonoid dapat digunakan dalam mengobati banyak penyakit termasuk sirosis hati. Flavonoid (kaempferol dan quercetin) terdapat dalam tanaman rimpang temu kunci dan oleh karena itu kemungkinan bertanggung jawab atas aktivitas stabilisasi membrane yang dapat ditunjukkan melalui penurunan kadar serum ALT dan AST yang diamati. Tingkat bilirubin yang lebih rendah menunjukkan adanya membran plasma eritrosit yang lebih stabil. Hal ini menyiratkan bahwa ekstrak etanol rimpang temu kunci menstabilkan membran hepatosit dan karenanya mengganggu pelepasan enzim hati ke dalam darah (Harahap et al., 2018)

Berikut ini adalah mekanisme kerja flavonoid sebagai antioksidan: flavonoid sebagai antioksidan bekerja secara langsung, yaitu dengan menyumbangkan ion hidrogen, yang dapat digunakan untuk melawan toksisitas radikal bebas. Selain itu flavonoid berperan sebagai antioksidan secara tidak langsung, yaitu dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui berbagai jalur. Salah satu cara untuk meningkatkan ekspresi gen antioksidan adalah aktivasi nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2), yang menghasilkan peningkatan gen yang terlibat dalam produksi enzim antioksidan endogen, seperti SOD (superoksida dismutase) dan GSH (gluthatione) sehingga mencegah terjadinya stress oksidatif (Shinta, 2015), yang kemudian dapat mencegah terjadinya kerusakan pada sel hati (Lubis, Kaban, et al., n.d.).

3.2.3 Evaluasi Histopatologi

Stress oksidatif adalah peristiwa patogenik utama yang terjadi pada beberapa gangguan hati, seperti gangguan pada metabolisme sel untuk berproliferasi, dan menjadi penyebab utama kerusakan hati pada iskemia. Jumlah radikal bebas yang tinggi dalam tubuh menyerang biomakromolekul yang merupakan komponen dinding sel. Akibatnya, fungsi dinding sel menurun sehingga menimbulkan kerusakan sel berupa degenerasi (Rosidah et al., 2021) seperti terlihat pada kelompok yang hanya diberikan induksi APAP 800 mg/kg BB. Gambar 3 menunjukkan hasil histopatologi hati tikus dengan pewarnaan *hematoxylin eosin*.



Gambar 3. Histopatologi hati tikus dengan pewarnaan *hematoxylin eosin*

Jika diamati secara mikroskopis, degenerasi hidropik ditandai dengan adanya vakuola-vakuola di dalam sitoplasma sel sehingga terlihat sel hati mengalami pembengkakan dan berwarna lebih pucat. Degenerasi hidropik biasa terjadi karena

terganggunya pompa pompa natrium kalium dalam pengaturan keluar masuknya ion. Degenerasi hidropik termasuk kerusakan yang ringan karena dapat sembuh dan sel hati menjadi normal kembali (*reversible*) (Satria et al., 2017).

Hasil evaluasi histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* menunjukkan bahwa pemberian EERTK dosis 500 mg/kg BB dapat memperbaiki histopatologi jaringan hati tikus yang setara dengan pemberian asetilsistein 200 mg dosis manusia yang dikonversikan ke tikus.

4. KESIMPULAN

Kerusakan hati yang disebabkan induksi oleh parasetamol pada tikus dapat dihambat dengan menggunakan ekstrak etanol rimpang temu kunci (EERTK) dosis 250, 500 dan 750 mg/kg BB. secara khusus ekstrak ini memiliki kekuatan untuk melindungi hati dengan menghambat peningkatan enzim ALT dan AST pada serum darah tikus, selain itu pemberian ekstrak etanol rimpang temu kunci dapat memperbaiki morfologi hati berdasarkan hasil evaluasi histopatologi dengan menggunakan pewarnaan H&E. efek hepatoprotektifnya sebanding dengan asetilsistein (200 mg dosis manusia yang dikonversikan ke hewan tikus) ketika dosis ekstrak etanol yang diberikan 500 mg/kg BB. kemampuan ekstrak etanol rimpang temu kunci untuk menghambat terjadinya kerusakan hati dari morfologi, struktur, dan fungsi terhadap paparan obat-obatan yang dapat menginduksi kerusakan hati sangat menggembirakan dan membutuhkan penelitian lebih lanjut. Signifikansi potensi farmakologisnya dalam pengobatan sirosis hati yang berhasil dapat dieksplorasi dengan memetakan jalur molekuler aksinya di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Akmalia, R. A., Hajrah, H., & Rijai, L. (2016). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Rimpang Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) Secara In-Vitro. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 4, 289–294.
- Chuang, L.-T., Tsai, T.-H., Lien, T.-J., Huang, W.-C., Liu, J.-J., Chang, H., Chang, M.-L., & Tsai, P.-J. (2018). Ethanolic extract of *origanum vulgare* suppresses propionibacterium acnes-induced inflammatory responses in human monocyte and mouse ear edema models. *Molecules*, 23(8), 1987.
- DALIMUNTHE, A., HASIBUAN, P. A. Z., & SATRIA, D. (2017). Cell cycle arrest activity of litsea cubeba lour: Heartwood and fruit extracts against T47D breast cancer cells. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(11).
- Dalimunthe, A., Pertiwi, D., Muhmmad, M., Kaban, V. E., Nasri, N., & Satria, D. (2022). The effect of extraction methods towards antioxidant activity of ethanol extract of *Picria fel-terrae* Lour. Herbs. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1115(1), 012040.
- Fransiska, M., & Rahmadani, M. (2017). Risk Factors for Liver Cirrhosis in the Islamic Hospital of Ibn Sina Bukittinggi Yarsi West Sumatra in 2016. *Jurnal Kesehatan*, 8(2), 117–126.
- Ghany, M. G., Feld, J. J., Chang, K.-M., Chan, H. L., Lok, A. S., Visvanathan, K., & Janssen, H. L. (2020). Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: The good and the bad. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(4), 406–417.
- Hanafiah, O. A., Hanafiah, D. S., Dohude, G. A., Satria, D., Livita, L., Moudy, N. S., & Rahma, R. (2021). Effects of 3% binahong (*Anredera cordifolia*) leaf extract gel on alveolar bone healing in post-extraction tooth socket wound in Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *F1000Research*, 10.
- Harahap, U., Hasibuan, P. A. Z., Sitorus, P., & Satria, S. (2018). Cytotoxicity Activity of *Picria fel-terrae* Lour. Herbs against 4T1 and MCF-7 Breast Cancer Cells. *Asian J Pharm Clin Res*, 11(1), 194–195.
- Jamialahmadi, O., Mancina, R. M., Ciociola, E., Tavaglione, F., Luukkonen, P. K., Baselli, G., Malvestiti, F., Thuillier, D., Raverdy, V., & Männistö, V. (2021). Exome-wide association study on alanine aminotransferase identifies sequence variants in the GPAM and APOE associated with fatty liver disease. *Gastroenterology*, 160(5), 1634–1646. e7.
- Kaban, V. E., Arionang, J. O., Hasibuan, Y. C., & Meliala, D. I. P. (2020). EFEKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA SAYAT MENGGUNAKAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN SENGGANI (*Melastoma malabathricum* L.) PADA KELINCI. *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 2(2), 8–14.
- Lubis, M. F., Hasibuan, P. A. Z., Kaban, V. E., & Astyka, R. (n.d.). *PHYTOCHEMICALS ANALYSIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF Lansium domesticum* CORR EXTRACT-CISPLATIN COMBINATION AGAINST PANC-1 CELL LINE.
- Lubis, M. F., Hasibuan, P. A. Z., Syahputra, H., Keliat, J. M., Kaban, V. E., & Astyka, R. (2023). Duku (*Lansium domesticum*) Leaves Extract Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis of HepG2 Cells via PI3K/Akt Pathways. *Trends in Sciences*, 20(2), 6437–6437.
- Lubis, M. F., Kaban, V. E., Arionang, J. O., Satria, D., Mulina, A. A., & Febriani, H. (n.d.). *ACUTE TOXICITY AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF THE OINTMENT Murraya koenigii ETHANOL EXTRACT*.
- Lubis, M. F., Syahputra, H., Illian, D. N., & Kaban, V. E. (2022). *Antioxidant activity and nephroprotective effect of Lansium parasiticum leaves in doxorubicin-induced rats*.
- Lucas, K. J., Lopez, P., Lawitz, E., Sheikh, A., Aizenberg, D., Hsia, S., Bee, G. B., Vierling, J., Frias, J., & White, J. (2020). Tropifexor, a highly potent FXR agonist, produces robust and dose-dependent reductions in hepatic fat and serum alanine aminotransferase in patients with fibrotic NASH after 12 weeks of therapy: FLIGHT-FXR Part C interim results. *Digestive and Liver Disease*, 52, e38.
- Milo, L. M. A. O., Widi, A. Y., & Tangkonda, E. (2020). GAMBARAN HISTOPATOLOGI SINUS INFRAORBITALIS DAN TRAKEA AYAM YANG MENUNJUKKAN GEJALA SNOT PADA PETERNAKAN AYAM DI KABUPATEN KUPANG. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 3(2), 145–155.
- Ndaong, N. A., Wijayanti, A. D., & Widayari, S. (2014). Efek Pemaparan Deltamethrin pada Broiler Terhadap Aktivitas Enzim Alanin Aminotransferase, Aspartat Aminotransferase dan Gambaran Histopatologi Hepar. *Jurnal Kajian Veteriner*, 2(1), 79–87.

- Prasetyawan, P. A., Suarsana, I. N., & Kendran, A. A. S. (2021). Kadar Alanin Aminotransferase, Aspartat Aminotransferase dan Gambaran Histologi Hati Tikus Putih yang diberikan Ekstrak Kulit Pisang Kepok dan Latihan Intensif. *Buletin Veteriner Udayana Volume*, 13(1), 93–98.
- Putri, W. C. W., Yuliawati, & Rahman, H. (2021). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol. *Pharmacology: Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(2), 148–154.
- Rosidah, Y., Widjaja, S. S., Auliafendri, N., Lubis, M. F., Muhammad, M., & Satria, D. (2021). Phytochemicals analysis and immunomodulatory activity of saurauia vulcani korth. Leaves extracts towards raw 264.7 cell. *Medicine*, 14(2), 1378–1383.
- Sari, H., Kaban, V. E., Situmorang, F. R., & Fahdi, F. (2019). Uji Efektivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) Dan KELOPAK BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) PADA TIKUS JANTAN PUTIH. *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 2(1), 24–28.
- Satria, D., Silalahi, J., Haro, G., Ilyas, S., & Hsb, P. A. Z. (2017). Antioxidant and antiproliferative activities of an ethylacetate fraction of *Picria fel-terrae* Lour. Herbs. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 18(2), 399.
- Satria, D., Waruwu, S. B., Yuandani, Y., Purnomo, H., & Harahap, U. (2022). The effect of 1.3 bis (p-Hydroxyphenyl) urea compound on IL-6, IL-1 β , TNF- α and COX-2 protein expression on λ -Carrageenan-induced rats. *Pharmacia*, 69(4), 927–934.
- Senthil, V., & Sripreethi, D. (2011). Formulation and evaluation of paracetamol suspension from *Trigonella foenum graecum* mucilage. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 1(5), 225–233.
- Simorangkir, D., Masfria, M., Harahap, U., & Satria, D. (2019). Activity anticancer n-hexane fraction of *Cyperus rotundus* L. Rhizome to breast cancer MCF-7 cell line. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(22), 3904.
- Sujana, D., Saptarini, N. M., Sumiwi, S. A., & Levita, J. (2022). KADAR FENOLIK TOTAL EKSTRAK TEMUKUNCI (*Boesenbergia rotunda* L) ASAL LEMBANG JAWA BARAT DENGAN METODE FOLIN-CIICALTEU: TOTAL PHENOLIC CONTENT OF TEMUKUNCI (*Boesenbergia rotunda* L) EXTRACT ORIGIN IN WEST JAVA USING FOLIN-CIICALTEU METHOD. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(3), 695–700.
- Teja, P. T. H. S., Arjana, A. A. G., Setiasih, N. L. E., & Merdana, I. M. (n.d.). *Dampak Minyak Rajas yang Diberikan Secara Oral Terhadap Histopatologi Hati dan Aktivitas Aminotransferase Ayam Kampung Jantan*.
- Widjaja, F. F., & Karjadi, T. (2011). Pencegahan Perdarahan Berulang pada Pasien Sirosis Hati. *Artikel Pengembangan Pendidikan Profesi Berkelanjutan*, 418.
- Wiranatha, I. G., Setyawati, I., & Wiratmini, N. I. (2019). Histopatologi serta Aktivitas Hati Kelinci Lokal (*Lepus* sp.) yang Diberi Ransum Tepung Daun Kaliandra (*Calliandra calothyrsus* Meissn.) dan Kulit Nanas (*Ananas comosus* L.). *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences*, 6(2), 183–190.
- Yadav, S., Jangra, R., Sharma, B. R., & Sharma, M. (2022). Current advancement in biosensing techniques for determination of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase- a mini review. *Process Biochemistry*, 114, 71–76.