

Pengaruh Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi Linn*) Sebagai Antioksidan terhadap Kadar SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) serta SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) Tikus Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Parasetamol

Asep Sukohar¹, Tri Umiana Soleha², Danang Hafizfadhilah³

¹Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Parasetamol merupakan obat antipiretik yang bila digunakan dengan dosis lebih dari 4 g/hari dapat menyebabkan hepatotoksitas. SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) dan SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) adalah enzim hepar pada darah yang dapat dijadikan acuan kerusakan sel-sel hepar. Buah belimbing wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) memiliki senyawa antioksidan yang bersifat hepatoprotektif terhadap kerusakan sel hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol belimbing wuluh terhadap kadar SGPT serta SGOT darah tikus yang diinduksi parasetamol, serta pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol belimbing wuluh terhadap kadar SGOT dan SGPT darah tikus yang diinduksi parasetamol. Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan desain *posttest only control group design*, menggunakan 30 ekor tikus galur *Sprague dawley* yang terbagi menjadi 5 kelompok, 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, kelompok tersebut diberi perlakuan selama 14 hari pemberian ekstrak belimbing wuluh berbeda dosis, dan 7 hari pemberian parasetamol dosis toksik 1,8 gr dimulai dari hari ke-8. Ekstrak belimbing wuluh dosis 0,8 g/kgBB dan 1,6 g/kgBB dapat menurunkan kadar SGOT dengan rerata skor 271,2 dan 206,2. Ekstrak belimbing wuluh dengan dosis 1,6 g/kgBB juga dapat menurunkan kadar SGPT dengan rerata skor 62,8. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol belimbing wuluh terhadap kadar SGOT dan SGPT darah tikus yang diinduksi parasetamol, dan terdapat pengaruh perbedaan dosis dari ekstrak belimbing wuluh hanya kepada kadar SGOT dan tidak pada kadar SGPT tikus yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: belimbing wuluh, parasetamol, SGOT, SGPT.

Effect of Ethanol Extract of *Averrhoa Bilimbi Linn* as Antioxidants on SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) and SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) Levels of Rats *Sprague Dawley* Induced by Paracetamol

Abstract

Paracetamol is an antipyretic drug and with a dose of more than 4 grams per day can cause hepatotoxicity. SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) and SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) are an enzyme of liver that can be referred to the damaged of the liver cells. *Averrhoa Bilimbi L.* has antioxidant compounds that act as hepatoprotector from liver cell damage. The purpose of this research is to determine the effect of ethanol extract of *Averrhoa Bilimbi L.* application as an antioxidant on the levels of SGPT and SGOT of blood in rats induced by paracetamol, and to determine the effect of increasing dose of *Averrhoa Bilimbi L.* ethanol extract to the levels of SGPT and SGOT of rat's blood induced by parasetamol. This study was a laboratory experimental study with a *posttest only control group design* using 30 *Sprague dawley* white rats divided into 5 groups, 2 control groups and 3 treatment groups, and treated for 14 days giving *Averrhoa Bilimbi L.* extract in different dose, and 7 days giving toxic dose of 1.8 gr paracetamol administration starting from the 8th day. The extracts of *Averrhoa Bilimbi L.* doses of 0.8 g/kgBB and 1.6 g/kgBB could reduce SGOT levels with a mean score of 271.2 and 206.2. The *Averrhoa Bilimbi L.* extract at a dose of 1.6 g/kgBB can also reduce SGPT levels with a mean score of 62.8. There was an effect of giving ethanol extract of *Averrhoa Bilimbi L.* to SGOT and SGPT levels of blood of *Sprague dawley* rats which were induced by paracetamol, and there was an effect of different dose of ethanol extract of *Averrhoa Bilimbi L.* application to just the SGOT levels, not the SGPT levels of blood of *Sprague dawley* induced by parasetamol.

Keywords: *Averrhoa Bilimbi L.*, paracetamol, SGOT, SGPT.

Korespondensi: Danang Hafizfadhilah, alamat Jl. ZA Pagar Alam Gg. Singgah pay No. 19, Rajabasa, Bandar Lampung HP 082182902132, e-mail dananghf@gmail.com

Pendahuluan

Parasetamol merupakan obat analgesik yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Hal ini berkaitan dengan anggapan bahwa parasetamol lebih aman dibandingkan dengan analgesik lain seperti obat anti inflamatori non steroid (OAINS) atau opiat. Obat ini direkomendasikan oleh WHO sebagai lini pertama terapi farmakologis untuk penatalaksanaan nyeri akut maupun kronis.¹ Parasetamol aman digunakan dalam dosis terapi di bawah 4 gram per hari. Penggunaan parasetamol dengan dosis lebih dari 4 gram per hari dapat berakibat kepada hepatotoksitas yang parah.²

Di Amerika, 30.000 orang pasien harus dirawat di rumah sakit karena toksisitas parasetamol. Lebih dari setengah kasus overdosis parasetamol merupakan ketidaksengajaan, 17% orang dewasa yang mengalami kerusakan hepar terjadi karena overdosis parasetamol yang tidak disengaja.²

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn*) adalah salah satu tanaman obat penting dari banyak negara tropis dan subtropis di dunia, khususnya di Indonesia. Buah ini mengandung banyak vitamin C dan asam oksalat. Ekstrak belimbing wuluh juga memiliki kandungan karbohidrat, flavonoid, fenol, glikosida, dan asam amino.³⁻⁴ Buah belimbing wuluh memiliki senyawa antioksidan yang dapat melindungi hepar dari kerusakan sel hepar. Senyawa flavonoid memiliki efek antioksidan dengan menghambat berbagai reaksi oksidasi. Semakin tinggi kandungan flavonoid, maka potensi antioksidannya akan semakin tinggi.⁵

Enzim amino transferase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi transaminasi. Terdapat dua jenis enzim serum transaminase yaitu SGPT (*serum glutamate piruvat transaminase*) dan SGOT (*serum glutamateoksaloasetat transaminase*).⁶ Enzim SGPT dan SGOT mencerminkan keutuhan atau intergrasi sel-sel hati. Adanya peningkatan enzim hati tersebut dapat mencerminkan tingkat kerusakan sel-sel hati. Makin tinggi peningkatan kadar enzim SGPT dan SGOT, semakin tinggi tingkat kerusakan sel-sel hati.⁷ Kerusakan membran sel menyebabkan enzim SGPT dan SGOT keluar dari sitoplasma sel hepatosit yang rusak, dan jumlahnya

meningkat di dalam darah, sehingga dapat dijadikan indikator kerusakan hati.⁸⁻¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak belimbing wuluh terhadap kadar SGPT dan SGOT darah tikus yang diinduksi parasetamol dan untuk mengetahui pengaruh peningkatan dosis ekstrak belimbing wuluh terhadap kadar SGPT dan SGOT darah tikus yang diinduksi parasetamol.

Metode

Penelitian ini dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk proses pemeliharaan dan perlakuan dengan pengamatan dilakukan di Laboratorium Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2018 sampai dengan Januari 2019.

Bahan utama yang digunakan pada penelitian adalah ekstrak etanol belimbing wuluh yang dibuat di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung. Hewan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* umur 10-16 minggu yang diperoleh dari Palembang Tikus Centre (PTC). Alat yang digunakan adalah spuit, sonde lambung, neraca analitik, kandang mencit, alat bedah minor, dan Spektrofotometer.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *posttest only control group design*. Penelitian menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi ke dalam 2 tiga kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok K- hanya diberi makan minum biasa tanpa perlakuan. Kelompok K+ diberi parasetamol dosis toksik 1,8 g/KgBB. Kelompok K1 diberi parasetamol dosis toksik dan ekstrak belimbing wuluh 0,4 gr. Kelompok K2 diberi parasetamol dosis toksik dan ekstrak belimbing wuluh 0,8 gr. Kelompok K3 diberi parasetamol dosis toksik dan ekstrak belimbing wuluh 1,6 gr. Pemberian perlakuan dilakukan selama 14 hari, dan pemberian induksi parasetamol dilakukan selama 7 hari dimulai dari hari ke-8.

Setelah diberi perlakuan selama 14 hari, tikus diterminasi pada hari ke-15. Setiap tikus

pada tiap kelompok dianestesi terlebih dahulu dengan *Ketamin-xylazine* dan kemudian diambil darahnya sebanyak 1-3 ml dengan metode pungsi transkardial kemudian diterminasi dengan metode *cervical dislocation*. Darah tikus dimasukan ke dalam *vacutainer* EDTA 3 ml tutup ungu, kemudian disentrifugasi selama 10 menit. Selanjutnya serum diambil menggunakan mikropipet sebanyak 100 µl dan dimasukkan ke dalam kuvet A, reagen SGPT sebanyak 1 ml dimasukkan kedalam kuvet A dan biarkan selama 5 menit agar mengalami reaksi. Buat blanko yang diisi reagen SGOT pada kuvet B, setelah itu masukkan kuvet A dan B yang berisi blanko dan yang berisi sampel ke dalam spektrofotometer, nilai absorbansinya pada menit ke 1,2, dan 3 dalam frekuensi 340 nm.¹¹ Pemeriksaan sampel darah dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik, Laboratorium

Kesehatan Daerah Provinsi Lampung. Pembacaan hasil pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT dilakukan dan dinilai rerata hasil pemeriksaannya.

Data yang diperoleh dari hasil pemeriksaankadar SGPT dan SGOT diuji menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). Hasil penelitian dianalisis secara statistik dengan uji normalitas data *Saphiro-Wilk* kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas uji *Levene*. Karena syarat uji paramterik terpenuhi maka dilakukan uji *One Way Anova*. Hipotesis dianggap bermakna jika $p < 0,05$ dan dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc LSD*.

Hasil

Dari hasil penelitian didapatkan rerata nilai SGPT sebagai berikut dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Analisis Rerata Kadar SGPT Dengan Uji *One Way Anova*.

Kelompok	Rerata (IU/L)	Signifikansi (p)
K(+)	111,0	0,001
K(-)	52,2	
K1	123,2	
K2	90,6	
K3	62,8	

Setelah diperoleh rerata dari masing masing kelompok, selanjutnya dilakukan uji normalitas *Saphiro-Wilk* didapatkan $p > 0,05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Levene* untuk mengetahui homogenitas data dan didapatkan $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa syarat uji

parametrik telah terpenuhi sehingga dilakukan uji *One Way Anova* dan didapatkan $p = 0,001$ yang kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* untuk melihat adanya perbedaan bermakna antar kelompok. Hasil uji *Post Hoc LSD* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Analisis *Post Hoc LSD* Kadar SGPT Darah Tikus.

Kelompok	K(+)	K(-)	K1	K2	K3
K(+)	-	0,001*	0,605	0,379	0,007*
K(-)	0,001*	-	0,000*	0,007*	0,394
K1	0,605	0,000*	-	0,169	0,002*
K2	0,379	0,007*	0,169	-	0,048*
K3	0,007*	0,394	0,002*	0,048*	-

Keterangan: *bermakna yaitu nilai $p < 0,05$

Berdasarkan uji *Post Hoc LSD* di atas didapatkan nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok menurut kadar SGPT. Sedangkan pada uji *Post Hoc LSD* dengan $p > 0,05$ menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan

yang bermakna. Maka dari pemeriksaan kadar SGPT didapatkan hasil, K+ bermakna terhadap K- dan K3, K- bermakna terhadap K+, K1 dan K2, K1 bermakna terhadap K- dan K3, K2 bermakna terhadap K- dan K3, serta K3 bermakna terhadap K+, K1 dan K2.

Dari hasil penelitian didapatkan rerata nilai SGOT pada Tabel 3.

Tabel 3. Analisis Rerata Kadar SGOT dengan Uji *Oneway Anova*.

Kelompok	Rerata (IU/L)	Signifikansi (p)
K(+)	458,4	0,006
K(-)	175,2	
K1	377,0	
K2	271,2	
K3	206,2	

Setelah diperoleh rerata dari masing masing kelompok, selanjutnya dilakukan uji normalitas *Saphiro-Wilk* didapatkan $p>0,05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Levene* untuk mengetahui homogenitas data dan didapatkan $p>0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa syarat uji parametrik telah terpenuhi sehingga dilakukan

uji *One Way Anova* dan didapatkan $p=0,006$ yang kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* untuk melihat adanya perbedaan bermakna antar kelompok. Hasil uji *Post Hoc LSD* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Analisis *Post Hoc LSD* Kadar SGOT Darah Tikus.

Kelompok	K(+)	K(-)	K1	K2	K3
K(+)	-	0,001*	0,371	0,030*	0,008*
K(-)	0,001*	-	0,007*	0,125	0,344
K1	0,371	0,007*	-	0,173	0,054
K2	0,030*	0,125	0,173	-	0,535
K3	0,008*	0,344	0,054	0,535	-

Keterangan: *bermakna yaitu nilai $p<0,05$

Berdasarkan uji *Post Hoc LSD* di atas didapatkan nilai $p<0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok menurut kadar SGPT. Sedangkan pada uji *Post Hoc LSD* dengan $p>0,05$ menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Maka dari pemeriksaan kadar SGPT didapatkan hasil, K+ bermakna terhadap K-, K2, dan K3, K- bermakna terhadap K+ dan K1, K1 bermakna terhadap K-, K2 bermakna terhadap K+, dan K3 bermakna terhadap K+.

Pembahasan

Dari pemeriksaan enzim amino transferase yang telah dilakukan, diketahui bahwa terdapat nilai yang abnormal pada kadar SGOT dan SGPT darah tikus pada setiap kelompok terutama pada kelompok K+, K1, K2, dan K3. Kenaikan kadar SGOT dan SGPT pada kelompok K+, K1, K2, dan K3, menunjukkan bahwa pemberian induksi parasetamol yang bersifat toksik menyebabkan kerusakan pada sel-sel hepar. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Indahsari (2017), pemberian parasetamol dengan dosis 200

mg/200grBB selama 7 hari menghasilkan peradangan yang banyak pada gambaran histopatologi hepar dan juga terdapat nekrosis dalam jumlah banyak. Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Pamanggih (2017) yang menggunakan ekstrak etanol biji jengkol sebagai zat toksik yang mengakibatkan kerusakan sel hepar dan kenaikan kadar SGOT dan SGPT tikus galur *Sprague dawley*.¹²⁻¹³

Kerusakan hepar yang terjadi akibat parasetamol dikarenakan proses stress oksidatif akibat menumpuknya metabolit *N-asetil-p-benzoquinone* (NAPQI) yang merusak mitokondria dan menghambat pembentukan energi sel hepatosit sehingga mengakibatkan kerusakan pada hepar. Pada keadaan normal produk reaktif ini akan cepat berikatan dengan kadar glutathion di hati, sehingga menjadi bahan yang tidak toksik. Akan tetapi pada keadaan kelebihan dosis atau pemakaian terus-menerus parasetamol, akan menyebabkan produksi NAPQI terus bertambah dan tidak sebanding dengan kadar glutathion, maka NAPQI berikatan membentuk makromolekul

dengan sel hati mengakibatkan nekrosis sel hati.^{12,14}

Aktivitas hepatotoksik dari parasetamol terjadi melalui mekanisme metabolisme parasetamol yang diperantarai oleh metabolit reaktif toksik NAPQI dan radikal bebas *Reactive Oxygene Species* (ROS) yang dibentuk dari senyawa induk oleh sistem oksidasi fungsi campuran sitokrom P450 yang banyak terdapat di daeran vena sentralis.¹⁵ Radikal bebas ROS adalah suatu molekul yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya, sehingga menyebabkan molekul ini sangat reaktif dan tidak stabil. ROS ada yang berasal dari dalam tubuh (endogen) dan luar tubuh (eksogen). Secara eksogen, ROS dapat berasal dari berbagai zat yang bersifat toksik seperti parasetamol.¹⁶ Metabolit reaktif toksik dan radikal bebas ROS dapat mengganggu integritas membran sel hepatosit sehingga menyebabkan keluarnya berbagai enzim amino transferase dari hepatosit ke dalam aliran darah sehingga hal ini menjadi indikator terjadinya kerusakan hati. Radikal bebas yang berlebihan akan menimbulkan stres oksidatif yang memicu terjadinya proses peroksidasi terhadap lipid dan dapat berlanjut menjadi kerusakan sel hepar.¹²

Pada kelompok kontrol negatif seharusnya tidak terdapat adanya kerusakan pada sel hepatosit karena kelompok K- tidak diberikan induksi parasetamol melainkan hanya diberikan akuades dan pakan, pada dasarnya akuades bukan merupakan suatu bahan iritan. Hal ini bisa disebabkan oleh adanya variabel luar yang tidak bisa dikendalikan, seperti kondisi psikologi atau tingkat stres tikus maupun kondisi awal hepar tikus sebelum diberikan perlakuan.

Nilai normal kadar SGOT darah tikus galur *Sprague dawley* adalah 30,2-45,7 IU/L. Pada uji *Oneway Anova* didapatkan nilai $p=0,006$ ($p<0,05$), hasil ini menunjukkan adanya hubungan pemberian ekstrak belimbing wuluh terhadap kadar SGOT darah tikus galur *Sprague dawley*. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak belimbing wuluh memiliki efek antioksidan dan juga bersifat hepatoprotektor. Namun pada uji *Post hoc LSD* yang telah dilakukan terhadap kadar SGOT didapatkan hasil, tidak terdapat hubungan bermakna kadar SGOT diantara kelompok K1,

K2, dan K3. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak belimbing wuluh terhadap kadar SGOT tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

Flavonoid sebagai senyawa antioksidan bekerja dengan mereduksi hasil efek radikal bebas dalam proses peroksidasi lipid. Kandungan flavonoid juga menangkap radikal bebas dengan membebaskan atom hidrogen dalam gugus hidroksilnya.¹⁷ Kandungan flavonoid yang ada dalam buah belimbing wuluh diketahui mempunyai aktivitas hepatoprotektor yang mampu menghambat reaksi oksidasi melalui mekanisme penangkapan radikal bebas (*free radical scavenging*) dengan cara menyumbangkan satu elektron pada elektron yang tidak berpasangan dalam radikal bebas sehingga banyaknya radikal bebas menjadi berkurang. Flavonoid diduga berpengaruh dalam menghambat kerusakan hati dengan cara mengikat radikal bebas sehingga dampaknya terhadap hati berkurang.¹⁸

Nilai normal kadar SGPT darah tikus galur *Sprague dawley* adalah 17,5-30,2 IU/L. Pada uji *Oneway Anova* didapatkan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$), hal ini menunjukkan adanya hubungan pemberian ekstrak belimbing wuluh terhadap kadar SGPT darah tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol. Namun pada uji *Post hoc LSD* yang telah dilakukan terhadap kadar SGPT didapatkan hasil, terdapat hubungan bermakna kadar SGPT diantara kelompok K2, dan K3. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak belimbing wuluh terhadap kadar SGPT tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol pada dosis 0,8 gr dan 1,6 gr.

SGPT paling banyak ditemukan didalam hati, sehingga untuk mendeteksi penyakit SGPT dianggap paling lebih spesifik dibanding SGOT. Enzim SGPT sumber utama pembentukannya berada di hati, sedangkan enzim SGOT banyak terdapat pada jaringan terutama jantung, otot rangka, ginjal dan otak. Sementara itu kenaikan SGOT saja bisa bermakna kelainan non hepatik atau kelainan hati yang didominasi kerusakan mitokondria.^{6,19} Mekanisme kenaikan kadar enzim SGPT pada kerusakan sel hepar terjadi akibat rusaknya sel hepatosit khususnya

membran sel, hal tersebut membuat enzim SGPT yang terdapat pada sel hepatosit keluar dan mengalir ke dalam darah. Kenaikan enzim SGOT memiliki mekanisme yang sama dengan kenaikan enzim SGPT, yaitu rusaknya sel hepatosit, khususnya membran sel, hal ini membuat enzim SGPT yang terdapat pada sel hepatosit keluar dan mengalir ke dalam darah.²⁰

Simpulan

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol belimbing wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) terhadap kadar SGOT serta SGPT darah tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol. Perbedaan dosis ekstrak etanol belimbing wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) tidak memiliki pengaruh terhadap kadar SGPT darah tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol tetapi memiliki pengaruh terhadap kadar SGOT darah tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol yaitu pada dosis 0,8 gram dan 1,6 gram.

Daftar Pustaka

1. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Dkk. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:552-59.
2. Blieden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2014; 7(3):341-48.
3. Vasanthakumar KG, Swamy GK. Hepatoprotective activity of averrhoa bilimbi fruit in acetaminophen induced hepatotoxicity in wistar albino rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015; 7(1):535-40.
4. Alhassan AM, Ahmed QU. Averrhoa bilimbi Linn: A review of its ethnomedicinal uses, phytochemistry, and pharmacology. *Journal of Pharmacy and BioAllied Science*. 2016; 8(4):265-271
5. Soeksmanto A, Hapsari Y, Simanjuntak P. Kandungan antioksidan pada beberapa bagian tanaman mahkota dewa, phaleria macrocarpa (scheff) boerl. (thymeleaceae). *Biodiversitas*. 2007; 8(2):92-5.
6. Cahyono JB, Suharjo B. Hepatitis A Ed 1. Yogyakarta: Kanisius; 2009.
7. Mardiana D. Uji efektifitas filtrat daun jambu biji (*psidium guajava l*) terhadap gambaran kadar SGOT dan SGOT pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCL4) [Tesis]. Malang : Universitas Muhammadiyah Malang; 2007.
8. Ronald, Sacher R. Tinjauan Kilis Hasil Pemeriksaan Laboratorium Edisi ke-11. Jakarta: EGC; 2004.
9. Ismail R, Sugeng B, Thalut K. Jengkollic acid intoxication: an akut pediatrik in west sumatra. 2014; 10 (2):112-115
10. Sukohar A, Pasya AV, Soleha TU, Sangging PRA. The Effect of kemuning leaves (*murraya paniculata (l .) jack*) infusion on SGOT and SGPT enzym activities in obese patients. 2017; 10(2):953-958.
11. Rafika. Pengaruh ekstrak etanol dan ekstrak air kulit batang artocarpus champeden spreng terhadap kadar enzim SGPT dan SGOT mencit. *Jurnal Universitas Airlangga*. 2005; 5:3
12. Indahsari NK. Histopatologi hepar tikus putih (*rattus novergicus*) yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik pasca pemberian ekstrak etanol daun kelor (*moringa oleifera*). *Jurnal Kimia Riset*. 2017; 2(2):123-30.
13. Pamanggih R. Efek toksik ekstrak etanol 96% biji jengkol (*pithecollobium lobatum benth*) terhadap gambaran histopatologi hepar dan kadar SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) serta SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase*) tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur sprague dawley [skripsi]: Bandar Lampung: Universitas Lampung; 2017.
14. Jurnal YD, Sayoeti Y, Moriska M. Kelainan hati akibat penggunaan antipiretik. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015; 4(3):978-87.
15. Pestalozi G. The effect of tempe extract on damage liver cells in white rat with paracetamol-induce. *Medula*. 2014; 2(4):33-38.
16. Labibi MH. Pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn.*) terhadap struktur histologis hepar mencit

(*Mus musculus*) akibat paparan minyak jelantah [skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2015.

17. Hervidea R, Widiastuti EL, Nurcahyani E, Sutyarso, Susanto GN. Efek Ekstrak Metanol Makroalga Cokelat (*Sargassum sp.*), Merah (*Gracillaria sp.*) dan Taurin Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Benzo (α) Piren [The Effect Of Methanolic Extract of Brown (*Sargassum p.*). 2018; 14(1):123–31.
18. Fahmi M, Fahrimal Y, Aliza D, Budiman H, Aisyah S, Hambal M. Gambaran histopatologi hati tikus (*rattus novergicus*) yang diinfeksi trypanosoma evansi setelah pemberian ekstrak kulit batang jaloh (*salix tetrasperma roxb*). Jurnal Medika Veterania. 2015; 9(2):141-45.
19. Hidayat A. Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar SGPT dan SGOT Serum Darah Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Galur Wistar yang dipapar Timbal per-oral [skripsi]. Semarang: Universitas Negeri Semarang; 2013.
20. Haki M. Efek Ekstrak Daun Talok (*Muntingia Calabura L.*) terhadap Aktivitas Enzim SGPT pada Mencit yang Diinduksi Karbon Tetraklorida [Skripsi]. Universitas Sebelas Maret; 2009.