

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
MATOA (*Pometia pinnata*) TERHADAP KADAR BILIRUBIN
TOTAL SERUM TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:
HENDRO DAVID GINOLA BARUS
08061181419013

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN MATOA (*Pometia pinnata*) TERHADAP KADAR BILIRUBIN TOTAL SERUM TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Nama Mahasiswa : HENDRO DAVID GINOLA BARUS

NIM : 08061181419013

Jurusan : FARMASI

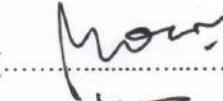
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 Agustus 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan

Inderalaya, 14 September 2018

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt. 
2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. 
NIPUS. 198711272013012201

Pembahas:

1. Dr. Hj. Budi Untari, Msi., Apt. 
NIP. 195810261987032002
2. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt. 
NIPUS. 198412292014012201
3. Indah Solihah, M.Sc., Apt. 
NIPUS. 198803082014082201

Mengetahui
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas FMIPA, UNSRI


Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN MATOA (*Pometia pinnata*) TERHADAP KADAR BILIRUBIN TOTAL SERUM TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI PARASETAMOL
Nama Mahasiswa : HENDRO DAVID GINOLA BARUS
NIM : 08061181419013
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Sarjana Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 02 Oktober 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 04 Oktober 2018

Ketua:

1. Herlina, M.Kes., Apt. (.....)
NIP. 197107031998022001

Anggota:

1. Dr. Miksusanti, M.Si (.....)
NIP. 196807231994032003

2. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....)
NIPUS. 198803082014082201

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. (.....)
NIPUS. 198711272013012201

4. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. (.....)
NIPUS. 160302580192001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr. Ir. Nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Hendro David Ginola Barus

NIM : 08061181419013

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 10 Oktober 2018

Penulis,



Hendro David Ginola Barus

NIM. 08061181419013

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Hendro David Ginola Barus

NIM : 08061181419013

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

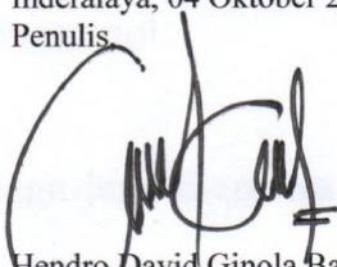
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata*) Terhadap Kadar Bilirubin Total Serum Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Parasetamol” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 04 Oktober 2018

Penulis

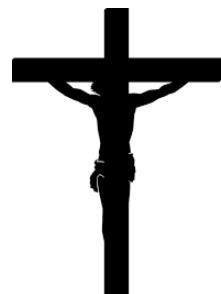


Hendro David Ginola Barus

NIM. 08061181419013

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

I started in The Name of Father, The Son, and The Holy Spirit



For I know the plans for you, plans to give you a hope and a future
Jeremiah 29 : 11

Kupersembahkan untuk Tuhan Yesus Kristus Sang Juruselamat, anugerah terindah (Bapa ras nande), keluarga, sahabat serta almamater

Buat mamak bapak di Kalbar, Yesi Astari di Jakarta dan Metriana di Berastagi

Semoga Tuhan senantiasa berjaga-jaga diantara kita ☺

Motto

“Jangan biarkan keterbatasan membatasimu meraih mimpi tanpa batas” – Random thought

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus buat segala berkat dan penyertaanNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata*) Terhadap Kadar Bilirubin Total Serum Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Parasetamol”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Rasa syukur serta kemuliaan maha tinggi kepada Tuhan Yesus Kristus untuk setiap limpahan berkatNya dalam kehidupan saya dan keluarga.
2. Kedua anugerah terbesar saya, orang tua terhebat (Pianta Barus & Dameria br Ginting) dan saudari kandung saya (Yesi Astari br Barus & Metriana br Barus) yang selalu ada memberikan doa dan semangat. Untuk seluruh keluarga besar terutama Mama Tua (Ginting, M.Kes., Apt.) yang telah memberi arahan serta dukungan moril dan materiil.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Iskhaq Iskandar selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan bapak Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. serta ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., selaku dosen pembimbing kedua atas seluruh bantuan, bimbingan, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.

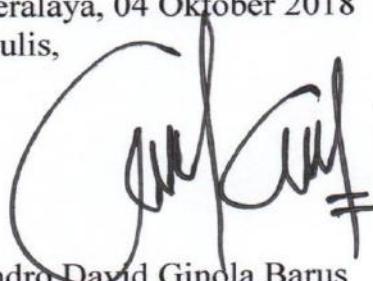
5. Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas dukungan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
6. Ibu Hj. Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., ibu Dr. Miksusanti, M.Si, ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt., ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt., dan ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen pembahas dan penguji atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi dan sidang komprehensif.
7. Seluruh dosen, staf, dan analis laboratorium jurusan Farmasi, Universitas Sriwijaya (Kak Ria, Kak Adi, Kak Nubay, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, Kak Tawan dan Kak Erwin) atas ilmu, bantuan, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis.
8. Teruntuk wanita yang telah menemaniku sejak awal perkuliahan hingga saat misi S.Farm. ini selesai, rekan LDR layo ~ karawaci, ter-bawel, ter-perhatian, tercantik, terkangen, terkasih Anjellina Ate Malem br Ginting. Masih begitu jauh perjalanan. Tetap setia di boncengan ya!
9. Kepada tukang rusuh, ce-es kental, toksik player, Carlos Anderson Sinulingga (Dekku Charlie) dan Everaim Noprino Suranta Sembiring (Lae Surcok). Sukses coeg! Sampai jumpa di lain hari.
10. Saudaraku (teman, abang, kakak dan adek) dalam MAKASRI dan PERMATA GBKP Rgn. Palembang yang telah menjadi rumah keduaku, memberi semangat dan dukungan. Terkhusus MAKASRI angkatan 2014 a.k.a LOVIGA (Leo S.T, Andika S.T, Suran S.H, Carlos S.P, Septri S.Pd, Riska S.Pd, Frisca S.TP, Dwi S.H, drg. Monika , Ginta S.E, Angel S.Pd, Tia S.Kom, Rut S.E, Mikha S.Si, Desi S.T, Diana S.E). Semangat dalam apapun yang kalian kerjakan, lakukan yang terbaik, sisanya serahkan pada Tuhan.
11. Untuk impalku, Salsalina Asrienda br Ginting S.Farm. yang telah sangat banyak membantu selama perkuliahan, sukses untuk karir nya pal. Kepada adek tingkatku Peeni Dwi Rezky br Tarigan & Egy Pebrina br Sembiring (lagi TA), Yunika M br Surbakti (periode jenuh farmasi), dan Nina

Camelia Br Sembiring (masih kagetan) kuucapkan terimakasih sebesar-besarnya dan semangat mengejar S.Farm!

12. Special thanks to rekan TA tergesit, yang meninggalkanku wisuda duluan, Eka Windiasfira, S.Farm. Semoga sukses Apt. dan cita-cita lainnya. Jadilah agen hepatoprotektor buat sekelilingmu.
13. Teman-teman seperjuangan FARMASI Unsri 2014 yang tidak dapat kusebutkan satu persatu, terima kasih untuk waktu, kebersamaan, dan kesan selama 4 tahun menempuh pendidikan.
14. Rekan-rekan BP BPH dan seluruh pengurus kabinet HKMF Solid 2016/2017 untuk setiap kebersamaan dan kontribusi yang telah diberikan. Salam HKMF Solid! Satu keluarga , farmasi jaya!
15. Kelompok kecil Manchester (Bg Jhonra, Novrantio dan Jodie) terimakasih untuk setiap doa, waktu dan dukungan. Tuhan Yesus memberkati.
16. Untuk seluruh penghuni Kost Sion, abang kakak adek teman-teman semuanya kuucapkan terimakasih. Buat bang Edward B Surbakti S.P. atas pinjaman printer yang sangat membantu segala urusan TA.
17. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, 2017 dan 2018 Universitas Sriwijaya, atas kebersamaan, dan bantuan selama perkuliahan.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan balasan berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 04 Oktober 2018
Penulis,



Hendro David Ginola Barus

NIM. 08061181419013

Effect of Ethanol Extract Matoa Leaves (*Pometia pinnata*) Against Total Bilirubin Serum on White Male Rats Induced by Paracetamol

**Hendro David Ginola Barus
08061181419013**

ABSTRACT

Research has been done about assay activity of ethanol extracts of matoa leaves (EEML) on white male wistar strain rats (*Rattus norvegicus*) paracetamol induced by observation of serum total bilirubin elevation. Hepatoprotector test performed using 24 white rats wistar strain male which divided into 6 groups of treatment. Group I as normal control only given 1% CMC-Na suspension, group II as negative control given paracetamol 2 g/KgBW, group III as positive control given N-Acetylcysteine and groups IV, V, VI as a group test with a difference a dose at 125, 250, and 500 mg/kgBW. The results showed that ethanol extracts of matoa leaves (EEML) significantly ($p<0.05$) could lower serum total bilirubin levels in rats white males induced toxic dose of paracetamol. The results of the average levels of total serum bilirubin of normal control group, positive, negative, extract dose 125, 250, and 500 mg/KgBW respectively was 0.67 ± 0.14 mg/dL, 0.68 ± 0.11 mg/dL, 1.66 ± 0.26 mg/dL, 1.34 ± 0.06 mg/dL, 1.15 ± 0.06 mg/dL, and 0.78 ± 0.06 mg/dL. The results showed that ethanol extracts of matoa leaves (EEML) at 500 mg/kgBW dose had the best hepatoprotector effects. Effective dose (ED_{50}) of ethanol extracts of matoa leaves in lowering the levels of serum total bilirubin was 241.72 mg/kgBW.

Keywords: *Pometia pinnata*, hepatoprotector, NAPQI, total bilirubin, glutathione (GSH), flavonoid

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata*)
Terhadap Kadar Bilirubin Total Serum Tikus Putih Jantan
Yang Diinduksi Parasetamol**

**Hendro David Ginola Barus
08061181419013**

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian uji aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol daun matoa (EEDM) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol melalui pengamatan kenaikan bilirubin total serum. Pengujian hepatoprotektor dilakukan dengan menggunakan 24 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Kelompok I sebagai kontrol normal hanya diberikan suspensi Na CMC 1%, kelompok II sebagai kontrol negatif diberikan parasetamol 2 g/KgBB, kelompok III sebagai kontrol positif diberikan N-asetilsistein dan kelompok IV, V, VI sebagai kelompok uji dengan perbedaan dosis 125, 250, dan 500 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun matoa secara signifikan ($p<0,05$) dapat menurunkan kadar bilirubin total serum pada tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik. Hasil rata-rata kadar total bilirubin serum kelompok kontrol normal, positif, negatif, ekstrak dosis 125 , 250, dan 500 mg/KgBB secara berturut-turut ialah $0,67 \pm 0,14$ mg/dL, $0,68 \pm 0,11$ mg/dL, $1,66 \pm 0,26$ mg/dL, $1,34 \pm 0,06$ mg/dL, $1,15 \pm 0,06$ mg/dL, dan $0,78 \pm 0,06$ mg/dL. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun matoa dosis 500 mg/KgBB memiliki efek hepatoprotektor terbaik. Dosis efektif (ED_{50}) dari ekstrak etanol daun matoa dalam menurunkan kadar bilirubin total serum sebesar 241,72 mg/kgBB.

Kata kunci: *Pometia pinnata*, hepatoprotektor, NAPQI, bilirubin total, glutathione (GSH), flavonoid

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR ISTILAH	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Uraian Tanaman Matoa (<i>Pometia pinnata</i>)	5
2.1.1 Sinonim, Klasifikasi, dan Deskripsi Tanaman	5
2.1.2 Kandungan Fitokimia.....	7
2.1.3 Khasiat dan Kegunaan Daun Matoa	7
2.2 Ekstraksi	8
2.3 Senyawa Flavonoid	9
2.4 Asetilsistein	11
2.5 Hepar	13
2.5.1 Anatomi Hepar.....	13
2.5.2 Fisiologi Hepar	14
2.5.3 Kematian dan Regenerasi Hepatosit.....	14
2.6 Bilirubin	15
2.6.1 Defenisi Bilirubin	15
2.6.2 Jenis-jenis Bilirubin.....	16
2.6.3 Metabolisme Bilirubin.....	17
2.7 Parasetamol.....	18
2.7.1 Uraian Kimia.....	18
2.7.2 Farmakokinetik Parasetamol.....	19
2.7.3 Farmakodinamik Parasetamol	20
2.7.4 Mekanisme Toksisitas Hepar oleh Parasetamol	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1 Waktu dan Tempat	23

3.2 Alat dan Bahan	23
3.2.1 Alat	23
3.2.2 Bahan.....	23
3.2.3 Hewan Percobaan	23
3.3 Prosedur Penelitian.....	24
3.3.1 Determinasi Simplisia	24
3.3.2 Preparasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Matoa (EEDM).....	24
3.3.3 Skrining Fitokimia Simplisia	25
3.3.3.1 Pemeriksaan Alkaloid.....	25
3.3.3.2 Pemeriksaan Flavonoid.....	25
3.3.3.3 Pemeriksaan Saponin.....	25
3.3.3.4 Pemeriksaan Tanin.....	26
3.3.3.5 Pemeriksaan Steroid/Triterpenoid	26
3.3.4 Identifikasi dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	26
3.3.5 Preparasi Suspensi	27
3.3.5.1 Preparasi Suspensi Na CMC 1%	27
3.3.5.2 Preparasi Suspensi Parasetamol 20% b/v	27
3.3.5.3 Preparasi Suspensi Asetilsistein.....	27
3.3.5.4 Preparasi Suspensi EEDM.....	28
3.3.6 Uji Hepatoprotektor EEDM.....	29
3.3.7 Pengukuran Kadar Bilirubin Total Serum	30
3.3.8 Analisis Data.....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Determinasi Simplisia	32
4.2 Preparasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Matoa (EEDM)...	32
4.3 Skrining Fitokimia Simplisia dan EEDM	34
4.3.1 Pemeriksaan Alkaloid	34
4.3.2 Pemeriksaan Flavonoid	35
4.3.3 Pemeriksaan Saponin	36
4.3.4 Pemeriksaan Tanin	37
4.3.5 Pemeriksaan Steroid/Terpenoid.....	38
4.4 Identifikasi dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	39
4.5 Uji Aktivitas Hepatoprotektor EEDM	41
4.5.1 Pengukuran Kadar Bilirubin Total	43
4.5.2 <i>Effective Dose</i> 50% (ED ₅₀) EEDM	49
4.6 Hasil Analisis Data.....	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	52
5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	61
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	83

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman matoa (<i>Pometia pinnata</i>)	5
Gambar 2. Struktur dasar flavonoid	9
Gambar 3. Sintesis <i>glutathione</i>	12
Gambar 4. Anatomi hepar manusia dari interior	13
Gambar 5. Struktur kimia bilirubin	16
Gambar 6. Proses metabolisme bilirubin	18
Gambar 7. Struktur kimia parasetamol	19
Gambar 8. Jalur toksisitas parasetamol.....	21
Gambar 9. Reaksi flavonoid dengan HCl-Mg	35
Gambar 10. Reaksi flavonoid dengan NaOH	36
Gambar 11. Reaksi hidrolisis glikosida saponin dalam air.....	37
Gambar 12. Reaksi senyawa saponin membentuk buih dan adsorpsi saponin..	37
Gambar 13. Reaksi tanin.....	38
Gambar 14. Reaksi steroid.....	39
Gambar 15. Hasil uji KLT terhadap flavonoid pada ekstrak	41
Gambar 16. Grafik hasil rata-rata pengukuran kadar bilirubin total serum.....	44
Gambar 17. Grafik regresi linier antara dosis dan persen hepatoprotektor	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rancangan kelompok hewan uji	29
Tabel 2. Hasil skrining fitokimia simplisia dan EEDM.....	34
Tabel 3. Hasil rata-rata pengukuran kadar bilirubin total serum.....	45
Tabel 4. Persen penurunan kadar bilirubin oleh EEDM	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Keterangan Hasil Determinasi	61
Lampiran 2. Skema Kerja Umum	62
Lampiran 3. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Matoa (EEDM)	63
Lampiran 4. Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian	64
Lampiran 5. Perhitungan Besar Sampel	65
Lampiran 6. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji Hepatoprotektor	66
Lampiran 7. Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol Daun Matoa	71
Lampiran 8. Hasil Identifikasi KLT Simplisia dan Ekstra	72
Lampiran 9. Data Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Tota	74
Lampiran 10...Perhitungan Persen Penurunan Kadar Bilirubin Total	75
Lampiran 11. Perhitungan Dosis Efektif (ED_{50}) EEDM	76
Lampiran 12. Analisis Statistik Data Pengukuran Bilirubin Total	77
Lampiran 13. Dokumentasi Penelitian.....	78
Lampiran 14. CoA Parasetamol	80
Lampiran 15. CoA N-Asetilsistein	81
Lampiran 16. Sertifikat Etik.....	82

DAFTAR SINGKATAN

ALT	: <i>alanin aminotransferase</i>
AST	: <i>aspartate aminotransferase</i>
BBLK	: balai besar laboratorium kesehatan
CYP2E1	: sitokrom P450 2E1
DMSO	: dimetil sulfoksida
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
ED	: <i>effective dose</i>
EDTA	: <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EEDM	: ekstrak etanol daun matoa
FDA	: <i>food and drug administration</i>
HSD	: <i>honestly significant difference</i>
GSH	: <i>glutathione</i>
IFCC	: <i>international federation of chemical chemistry</i>
KLT	: kromatografi lapis tipis
MDA	: malondialdehid
NAC	: <i>n-acetylcysteine</i>
NAPQI	: <i>n-acetyl-p-benzoquoinoimine</i>
PCT	: parasetamol
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SOD	: superoksid dismutase
SPSS	: <i>statistical package for the social sciences</i>
SSP	: sistem saraf pusat
TTC	: <i>triphenyltetrazolium chloride</i>
UV	: ultraviolet
VAO	: volume administrasi oral

DAFTAR ISTILAH

Aklimatisasi	: upaya penyesuaian fisiologis atau adaptasi dari suatu organisme terhadap suatu lingkungan baru yang akan dimasukinya
Analgetik	: golongan obat yang dapat menghilangkan rasa sakit/nyeri
Anatomi	: ilmu yang mempelajari susunan atau struktur tubuh manusia
Antioksidan	: molekul yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi molekul lain
Antipiretik	: obat-obat atau zat-zat yang dapat menurunkan suhu badan pada keadaan demam
Bilirubin	: pigmen kuning hasil dari perombakan heme pada hemoglobin dan dilepaskan selama pemecahan eritrosit yang sudah tua
Degenerasi	: merupakan suatu perubahan keadaan secara fisika dan kimia dalam sel, jaringan, atau organ yang bersifat menurunkan efisiensinya
Determinasi	: penentuan taksonomi tumbuhan secara detail
Detoksifikasi	: proses penetrasi dan pengeluaran racun dalam tubuh
Dislokasi	: cedera pada sendi yang terjadi ketika tulang bergeser dan keluar dari posisi normalnya
<i>Gluthatione</i>	: senyawa antioksidan endogen dalam tubuh
Hepatoprotektor	: senyawa yang dapat memberikan perlindungan pada hepar dari kerusakan
Inferior	: bagian bawah
Lobus	: bagian dari suatu organ
Metabolisme	: proses kimiawi yang terjadi dalam tubuh makhluk hidup
Nekrosis	: kematian sel yang disebabkan kerusakan sel yang parah
Plasma darah	: komponen darah berbentuk cairan berwarna kuning yang menjadi medium sel-sel darah
Posterior	: bagian belakang
Preparasi	: persiapan
Radikal bebas	: molekul yang kehilangan elektronnya, bersifat tak stabil dan berusaha mengambil elektron dari molekul atau sel lain
Sentrifugasi	: pemisahan komponen yang terdiri dari bahan cair yang tidak saling melarutkan dengan memanfaatkan gaya sentrifugal
Serum	: plasma darah tanpa fibrinogen
Sirosis	: kondisi terbentuknya jaringan parut di hati akibat kerusakan hati jangka panjang (kronis)
Skrining	: proses identifikasi senyawa kimia
Stres oksidatif	: keadaan di mana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya
Toksik	: zat yang bisa dapat memasuki tubuh dalam keadaan cukup dan secara konsisten dapat menyebabkan fungsi tubuh menjadi tidak normal
Toksitas	: tingkat merusaknya suatu zat jika dipaparkan terhadap organisme

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepar merupakan organ tubuh yang berfungsi dalam menetralisir zat toksik yang masuk ke dalam tubuh, serta menjadi sasaran peningkatan konsentrasi radikal bebas (Halliwell, 2007). Konsentrasi radikal bebas yang tidak seimbang dengan antioksidan dapat menimbulkan stres oksidatif pada tubuh. Stres oksidatif dapat menyebabkan peroksidasi lipida sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel dan menimbulkan penyakit degeneratif, misalnya penyakit *liver* sehingga perlindungan terhadap organ hepar sangat diperlukan untuk mencegah kerusakan oksidatif yang berlanjut (Sen *et al.*, 2010).

Salah satu agen hepatotoksik yaitu parasetamol. Penelitian dari Larson *et al.* (2005) menyebutkan bahwa dari tahun 1998 hingga 2003, parasetamol adalah penyebab utama kegagalan hepar akut di Amerika Serikat, dengan etiologi 48% dari overdosis parasetamol (131 dari 275 kasus). Parasetamol merupakan obat bebas, akibatnya obat tersebut sering dikonsumsi dalam dosis berlebihan sampai mencapai dosis toksik yang ditandai dengan kenaikan kadar AST dan ALT, laktat dehidrogenase, kadar bilirubin serum serta pemanjangan masa protrombin (Hartono *et al.*, 2005).

Hepatoksisitas dari parasetamol diakibatkan oleh pembentukan metabolit reaktifnya yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Pada dosis terapi, sekitar 90% dari senyawa mengalami metabolisme di hati dalam konjugasi dengan asam glukuronat (50% – 60%), asam sulfat (25% – 35%) dan sistin (kira-kira 3%) untuk membentuk suatu metabolit inaktif, yang langsung dieliminasi melalui urin.

Sejumlah kecil obat (sekitar 2%) dieleminasi dalam bentuk tidak berubah oleh ginjal (Haddad dan Winchester, 1990).

Metabolisme melalui sitokrom P450 membuat parasetamol mengalami N-hidroksilasi membentuk senyawa antara, yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang sangat elektrofilik dan reaktif. Pada keadaan normal, senyawa antara ini dieliminasi melalui konjugasi dengan *gluthatione* (GSH) yang berikatan dengan gugus sulfhidril dan kemudian metabolisme lebih lanjut menjadi suatu asam merkapturat yang selanjutnya diekskresi kedalam urin. Ketika terjadi overdosis, kadar GSH dalam sel hati menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel-sel hati terhadap cedera oleh oksidan dan juga memungkinkan NAPQI berikatan secara kovalen pada makromolekul sel, yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim (Goodman dan Gilman, 2008).

Parameter kerusakan hepar akut diamati dengan cara mengukur kadar bilirubin total serum. Bilirubin terdapat dalam darah dengan jumlah yang sedikit dan digunakan oleh hepar untuk memproduksi empedu. Kadar bilirubin normal dalam tubuh berkisar 0,2 – 1,2 mg/dL (Gambino *et al*, 1968). Bilirubin merupakan pigmen yang larut lemak dan berasal dari pemecahan enzimatik gugus heme dari berbagai hemaprotein seluruh tubuh. Ketika sel hepar mengalami kerusakan, eksresi bilirubin tidak berjalan normal sehingga menyebabkan penimbunan yang berlebih dalam darah dan cairan ekstraselular. Bilirubin serum dapat semakin tinggi kadarnya bila terjadi kenaikan albumin dan berpindah dari jaringan lokal menuju sirkulasi (Saukkonen *et al.*, 2006). Kenaikan bilirubin serum dengan peningkatan sedikit atau tidak kadar ALT mengindikasikan penyakit kolestasis.

Pada kasus penyakit hepar akut manusia, total bilirubin merupakan indikator yang lebih baik dibandingkan dengan kadar ALT (Dufour *et al.*, 2001).

Daun matoa telah digunakan secara empiris oleh masyarakat untuk penurunan tekanan darah serta pemeliharaan kesehatan karena dianggap memiliki khasiat pada kandungannya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Suedee *et al.* (2012), isolasi senyawa aktif dari ekstrak daun matoa menunjukkan adanya proantosianidin A₂, glikolipid, glikosida steroid, saponin, triterpenoid pentasiklik, dan flavonoid. Senyawa flavonoid yang terdapat pada daun matoa bersifat antioksidan sehingga dapat menurunkan radikal bebas dan menghambat induksi mediator inflamasi yang berpotensi menyebabkan kerusakan sel hepatosit. Flavonoid dapat pula menstimulasi pembentukan *gluthatione* (GSH) yang merupakan salah satu protektor endogen terhadap radikal bebas dalam tubuh (Abirami dkk., 2015).

Sejauh ini belum ada penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun matoa terhadap kadar bilirubin total serum. Uraian latar belakang diatas menjadi landasan peneliti untuk melakukan pengujian pengaruh pemberian ekstrak etanol daun matoa (EEDM) terhadap kadar bilirubin total serum yang diinduksi dengan obat parasetamol dosis toksik. Suspensi ekstrak etanol daun matoa diberikan secara oral kepada hewan percobaan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan dosis bertingkat yakni 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun matoa terhadap kadar bilirubin total serum?
2. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol daun matoa dalam menurunkan kadar bilirubin total serum?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun matoa terhadap kadar bilirubin total serum tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol dosis 2 g/kgBB.
2. Menentukan nilai ED₅₀ ekstrak etanol daun matoa dalam menurunkan kadar bilirubin total serum.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah memperbanyak informasi ilmiah mengenai aktivitas hepatoprotektor dari tanaman matoa yang dilihat dari penurunan kadar bilirubin total serum. Adapun manfaat jangka panjang penelitian ini adalah agar dapat digunakan sebagai landasan dasar pengembangan produk herbal dari tanaman matoa untuk terapi hepatotoksik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abirami., Arumugam., Gunasekaran Nagarani dan Perumal Siddhuraju. 2105, Hepatoprotective effect of leaf extracts from *Citrus hystrix* and *C. maxima* against paracetamol induced liver injury in rats, *Food Science and Human Wellness*, **4(1)**: 35 – 41.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2007, *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas 2007)*, Jakarta, Indonesia.
- Baron, J. 1992, *Biotransformation and zonal toxicity*, In: “Thurman R.G Kauffman Fe Jurngerman K edition, Regulation of hepatic metabolism: intra andintercellular” Compartmentalization, Plenum, New York, hlm. 321 – 382.
- Bearden dan Fuquay, J.W. 1980, *Applied animal reproduction*, Reston Publishing Company, Inc., Virginia, USA.
- Ben Shachar R., Chen Y., Luo S., Hartman C., Reed M., Nijhout HF. 2012, The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model, *Theoretical Biology and Medical Modeling*, **9(1)**: 1 – 22.
- Chandan, Guha., Bhupesh Parashar., Niloy J. Deb dan Jayanta Roy-Chowdhury. 2002, Normal Hepatocytes Correct Serum Bilirubin After Repopulation of Gunn Rat Liver Subjected to Irradiation/Partial Resection, *Hepatology*, **36(1)** : 12 – 16.
- Chu X, Wang H, Jiang Y, Zhang Y, Bao Y, Zhang X, et al. 2016, Ameliorative effects of tannic acid on carbontetrachloride-induced liver fibrosis in vivo and in vitro, *J Pharmacol Sci*, **13(2)**: 15 – 23.
- Damas, K. 1993, Variation within Pometia (Sapindaceae) species in Papua. Proceedings of the Biological Society, Editor: Haft R. WAU, *Ecology Institute*, **2(1)**: 59 – 70.
- Dart, R. 2004, *Medical toxicology*, edisi ke-III, Lippincot Williams dan Walkins, Philadelphia, hlm. 725.
- Dekhuijzen PNR dan Van Beurden WJC. 2006, The role for N-acetylsisteine in the management of COPD, *Int J Of COPD*, **1(2)**: 99 – 106.
- Depkes RI. 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-III, Jakarta: Departemen Kesehatan RI, hlm. 32 – 33.
- Depkes RI. 1995, *Materi medika Indonesia*, edisi ke-IV, Jakarta : Depkes RI, hlm. 299 – 304.
- Depkes RI. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hlm. 9 – 11.

- Diehl, K.H., Hull, R., Morton, D., Pfister, R., Rabemampianina, Y., Smith, D., et al. 2001, A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes, *J. Appl. Toxicol.*, **21**(1): 15 – 23.
- Dinas Kehutanan Daerah Tingkat I Irian Jaya. 1976, *Mengenal beberapa jenis kayu Irian Jaya*, Dinas Kehutanan Daerah Tingkat I Irian Jaya, Jayapura.
- Dufour DR., Lott JA., Nolte FS., Gretch DR., Koff RS, et al. 2000, Diagnosis and monitoring of hepatic injury: I, Performance characteristics of laboratory tests, *Clin Chem*, **46**: 2027 – 2049.
- Eroshchenko, VP. 2010, *Atlas histiologi diFiore dengan korelasi fungsional*. edisi ke-XI, Jakarta: EGC, hlm. 324 – 328.
- Farnsworth, NR. 1966, Biological and Phytochemical Screening of Plants, *J. Pharm. Sci.*, **53** : 225 – 276.
- Feldman M., Friedman LS., Brandt LJ. 2010, Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, expert consult premium edition-enhanced online features, *Elsevier Health Sciences*, **23** : 25 – 31.
- Fevery, J. 2008, Bilirubin in Clinical Practice: a Review, *Liver international* ISSN, **14**: 592 – 605.
- Gaertner, DJ., TM Hallman., FC Hankenson., MA Batchelder. 2008, *Anesthesia and Analgesia in Rodents Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, Edisi ke-II, Academic Press, CA.
- Goodman, L., Gilman, A dan Brunton, L. 2008, *Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*, New York : McGraw-Hill Medical.
- Gambino, S.R., et al. 1968, Bilirubin Assay (Revised), Commission on Continuing Education, *Am. Soc. of Clin. Path.*, Chicago.
- Gandjar, I.G., dan Rohman, A. 2007, *Kimia farmasi analisis*, Yogyakarta: Pustaka Pelajar, Hlm. 419, 425.
- Ganong, William F. 2008, *Buku ajar fisiologi kedokteran*, Jakarta: EGC, hlm. 519.
- Grotewold, E. 2006, *The Science of Flavonoid*, Springer, United States of America, hlm. 71 – 73.
- Guyton AC dan Hall JE. 2012, *Buku ajar fisiologi kedokteran*, edisi ke-XI, Penterjemah: Irawati, Ramadani D, Indriyani F, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Haddad, L.M dan Winchester, J.F. 1990, *Borats on Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, WB Saunders Co, hlm. 1447 – 1449.
- Halliwell B dan Gutteridge JMC. 2007, *Free radicals in biology and medicine*, Oxford: Clarendon.
- Harborne. 1987, *Metode fitokimia : Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, edisi ke-I, ITB Press, Bandung.
- Harborne. 1996, *Metode fitokimia : Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, edisi ke-II, ITB Press, Bandung.
- Hartono., Nurwati, I., Ikasari, F., Wiryanto. 2005, Pengaruh Efek Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza roxb*) terhadap Peningkatan Kadar SGPT dan SGOT Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) akibat Pemberian Asetominofen, *Biofarmasi FMIPA UNS*. Vol 3(2): 57 – 60.
- Hay AD., Redmond NM., Costelloe C., Montgomery AA., Fletcher M., Hollinghurst. 2009, Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the pitch randomised controlled trial, *Health technology assessment*, 13(1): 178 – 183.
- Husadha. 1996, Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia: *Buku ajar ilmu penyakit dalam: Fisiologi dan pemeriksaan biokimiawi hati*, edisi ke-III, Jakarta; Penerbit FKUI.
- Indarto, 2011. Uji kualitatif dan kuantitatif golongan senyawa organik dari kulit dan kayu batang tumbuhan *Artocarpus dadah* Miq., *Jurnal Ilmiah Pendidikan Fisika*, 4(1): 75 – 84
- Ismarani. 2012, Potensi senyawa tanin dalam menunjang produksi ramah lingkungan, *Agribisnis dan Pengembangan Wilayah*, 3(2): 46 – 55.
- James, L. 2011, Transcriptional activation of heme oxygenase-1 and its functional significance in acetaminophen-induced hepatitis and hepatocellular injury in the rat, *Journal hepatology*. 33(3): 395 – 406.
- Jendrassik, L. dan Grof, P. 1938, Colorimetric Method of Determination of bilirubin, *Biochem Z*, 2(9): 81 – 82.
- Jothy, Subramanion L., Azlan Aziz., Yeng Chen dan Sreenivasan Sasidharan. 2012, Antioxidant Activity and Hepatoprotective Potential of *Polyalthia longifolia* and *Cassia spectabilis* Leaves against Paracetamol-Induced Liver Injury, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 561284.
- Katzung, B.G. 2011, *Farmakologi dasar dan klinik*, edisi ke-X, Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta.

- Kosasih, E.N dan A.S Kosasih. 2008, *Tafsiran hasil pemeriksaan laboratorium klinik*, edisi ke-II, Karisma Publishing Group: Tangerang.
- Kristanti, Alfinda Novi, dkk. 2008, *Buku ajar fitokimia*, Airlangga University Press : Surabaya.
- Kuspradini, Harlinda., Whicilffe Fiernaleonardo Pasedan dan Irawan Wijaya Kusuma. 2016, Aktivitas Antioksidan dan Antibakteri Ekstrak Daun *Pometia pinnata*, *Jurnal Jamu Indonesia*, **1(1)**: 26 – 34.
- Larson AM., Polson J., Fontana RJ, et al. 2005, Acetaminophen - induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study, *Hepatology*, **42(6)**: 64 – 72.
- Latifah. 2015, Identifikasi golongan senyawa flavonoid dan uji antioksidan pada ekstrak rimpang kencur *Kaemferia galanga* L. dengan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), Skripsi, S.Si., Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Leonis MA., Alonso EM., Im K., Belle SH., Squires RH. 2013, Chronic acetaminophen exposure in pediatric acute liver failure, *Pediatrics*, **1(3)**: 40 – 46.
- Mabry, T.J., Markham. K.R. dan Thomas, M.B. 1970, *The Systematic identification of flavonoids*, New York: Springer-Verlag, hlm. 43 – 54.
- Markham, K.R., Thomas, M.B, 1988. *The systematic and identification of flavonoid*, Springer-Verlag, New York, Helderberg-Berlin, hlm. 5 – 13.
- Marliana, E. 2005, Analisis senyawa metabolit sekunder dari batang *Spatholobus ferrugineus* (zoll & moritzi) benth yang berfungsi sebagai antioksidan, *Jurnal penelitian MIPA*, Indonesia, **1(1)**: 23 – 29.
- Martin, A., Swarbrick, J., dan A. Cammarata. 1993, *Farmasi fisik* 2, edisi ke-III, Jakarta: UI Press, hlm. 1162 – 1163.
- Martiningsih, Ni Wayan., Gede Agus Beni Widana., Putu Lilik Pratami Kristiyanti. 2015, Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata*) Dengan Metode DPPH, *Jurnal Jamu Indonesia* **1(1)**: 26 – 34.
- Moldeus P., Cotgreave IA., Berggren M. 1986, Lung protection by a thiol containing antioxidant: N-acetylcysteine, *Cell Mol Life*, **5(1)**: 31 – 42.
- McKenna dan D'Amico. 1994, Apoptosis and a re-investigation of the biologic basis for cancer therapy, *Radiother Oncol*, **3(1)**: 3 – 10.
- Millipore, M. 2014, Chrome book the world of chromatography in your hands, *Merck KGaA*, Darmstadt, Germany.

- Nijveldt, R.J. 2001, Flavonoid: A Review of Probable Mechanism of Action and Potential Applications. *Am J Clin Nutr*, **7(4)**: 18 – 25.
- Orun, E., Polat A., Andan H., Cizmeci N., Tufan, N. 2013, Incorrect prescription of intravenous paracetamol in a pediatric patient, *Hippokratia*, **1(7)**: 7 – 8.
- Prasetyo dan Entang . 2013, *Pengelolaan budidaya tanaman obat-obatan (bahan simpisia)*, Badan Penerbitan Fakultas Pertanian UNIB, Bengkulu, hlm. 19.
- Prashant T., Manoj S., dan P. Sharma. 2011, A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids, *Int. Pharma. Sciensia*, **1(1)**: 25 – 41.
- Purwadiyaningrum, Ika dan M. Dzakwan. 2015, Uji Aktivitas Diuretik Ekstrak Daun Matoa (*Pometia pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar, *Jurnal farmasi Indonesia*, hlm. 79 – 84.
- Purwaningsih, S., Ella S dan Tika A.B. 2014, Formulation skin lotion dengan penambahan karagenan dan antioksidan alami dari *Rhizophora mucronata Lamk*, *Jurnal Akuatika*, **5(1)**: 55 – 62.
- Putri, A.A.S. & Hidajati, N. 2015, Uji aktivitas antioksidan senyawa fenolik ekstrak methanol kulit batang tumbuhan nyiri batu (*Xylocarpus moluccensis*), *Journal of Chemistry*, **4(1)**: 1 – 6
- Putz R, Pabst R. 2007, *Atlas anatomi manusia sobotta jilid 2*, edisi ke–XXII, Jakarta: EGC, hlm. 142.
- Rajasekaran, A & Periyasamy, M. 2012, Hepatoprotective effect of ethanolic extract of Trichosanthes lobataon paracetamol- induced liver toxicity in rats, *Chinese medicine*, **12(7)**: 1 – 6.
- Riadini, R.K., B.Boy, R.S & F.Sinung, P. 2015, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Sambung Nyawa (*Gynura pro cumbens* (Lour.) Merr) Berdasarkan Perbedaan Metode Ekstraksi dan Umur Panen, *e-journal*, hlm. 11.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi* ,edisi ke-VI, Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung, hlm 191 – 216.
- Rowden A. K., Noevell J., Eldridge D. L & Kirk M. A. 2005, Update on Acetaminophen Toxicity. *Med. Cin. Am*, **8(9)**: 45 – 59.
- Roy-Chowdhury J., Huang T.J., Kesari K., Lederstein M., Arias I.M & Roy-Chowdhury N. 2006, Molecular basis for the lack of bilirubin-specific and 3-methylcholanthrene-inducible UDP-glucuronosyltransferase activities in Gunn rats, *J. Biol. Chem*, **2(6)**: 94 – 98.

- Sa'adah, L. 2010, Isolasi dan Identifikasi senyawa Tanin dari Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), *Skripsi*, Malang: Jurusan Kimia Saintek UIN Malang.
- Saifudin, A., Rahayu & Teruna. 2011, *Standarisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Sacher & Person. 2002, Testing for viral hepatitis: a practice parameter. *Am J Clin Pathol*, **1(3)**: 12 – 17.
- Sartono. 1993, Pengaruh pemberian dosis tunggal parasetamol terhadap komposisi metabolit parasetamol dalam urin tikus jantan malnutrisi, Bandung, *Sci. Tech. Indonesia*, **2(1)**: 2 – 5.
- Satriawan, R. 2012, Peran N-acetylcysteine terhadap hepatotoksitas pada penderita tuberkulosis paru terapi obat antituberkulosis, *Tesis*, Sp.P, Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Saukkonen JJ., Cohn DL., Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, et al. 2006, An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy, *Am J Respir Crit Care Med*, **7(4)**: 935 – 952.
- Sayuti, K dan Rina Yenrina. 2015, *Antioksidan alami dan sintetik*, Andalas Univesity Press: Padang.
- Siadi, K. 2012, Ekstrak bungkil biji jarak pagar (*Jatropha curcas*) sebagai biopestisida yang efektif dengan penambahan larutan NaCl, *Jurnal MIPA*, **35(1)**: 78 – 83.
- Sihotang, D.E. 2017, Uji efek analgesik ekstrak etanol daun matoa (*Pometia pinnata*) terhadap tikus putih jantan diinduksi asam asetat dan karagenan. *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Sihotang, YM, dkk. 2017, Hepatoprotective effect of ethanol extract of matoa leaves (*Pometia pinnata*) against paracetamol-induced liver disease in rats, *Sci. Technol. Indonesia*, **2(4)**.
- Sirait, M. 2007, *Penuntun fitokimia dalam farmasi*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Sen, S. et al. 2010, Free radicals , antioxidants , diseases and phytomedicines : current status and future prospect nitrogen species, *Sci. Technol. Indonesia*, **3(1)**: 91 – 100.
- Sherlock, S. 2006, *Diseases of the liver and biliary system*, edisi ke-XI, London: Blackwell Publishing.

- Sherlock, S dan Dooley, J. 2002, *Disease of the liver and biliary system*, edisi ke-VII, Blackwell Publishing Company, Paris, hlm. 20 – 23, 205 – 207, 219.
- Smilkstein *et al.* 1985, Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose, *N. Engl. J. Med.*, **31(9)**: 1557 – 1562.
- Soediarto. 1978, *Teknik budidaya tanaman obat tradisional*, LPTI, Bogor.
- Soemohardjo S., Soeleiman BH., Widjaja A dan Muljanto. 1983, *Tes faal hati (Dasar-dasar teoritik dan pemakaian dalam klinik)*, Bandung: Penerbit Alumni, hlm. 3, 15 – 17.
- Sudjadi, 1986. *Metode pemisahan*. UGM Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Supranto, J. 2007, *Teknik sampling untuk survei dan eksperimen*, Jakarta: Penerbit PT Rineka Cipta.
- Surendran., Bavani Eswaran dan Vijayakumar. 2011, In vitro and in vivo hepatoprotective activity of *Cissampelos pareira* against carbon-tetrachloride induced hepatic damage, *Indian Journal of Experimental Biology*, **49(1)**: 939 – 945.
- Suedee, Areerat *et al.* 2013, Anti-HIV-1 integrase compound from *Pometia pinnata* leaves, *Pharm Biol.*, **51(10)**: 56 – 61.
- Sutedjo, AY. 2009, *Buku saku mengenal penyakit melalui hasil pemeriksaan laboratorium*, Yogyakarta: Penerbit Amara Books.
- Tanaya, V., Retnowati, R. dan Suratmo. 2015, Fraksi semi polar dari daun mangga kasturi (*Mangifera casturi K*), *Kimia Student Journal*, **1(1)**: 778 – 784.
- Teschke R. 2009, Hepatotoxicity by drugs and dietary supplements: safety perspectives on clinical and regulatory issues, *Ann. Hepatol.*, **8(1)**: 184 – 195.
- Voight, R. 1994, *Buku pelajaran teknologi ekstraksi*, edisi ke-V, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Wahyuni, H.R. 2016, ‘Uji aktivitas sitotoksik dengan metode BSLT beberapa fraksi akar biduri (*Calotropis gigantea L.*) serta penetapan total flavonoid dan fenolik’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Wakchaure, D., Jain, D., Singhai, A. K., Somani, R. 2013, Hepatoprotective Activity of *Symplocos racemosa* Bark on Tetrachloride - Induced Hepatic Damage in Rats, *Journal of Ayurveda & Integrative Medicine*, **2(3)**: 137 – 143.

Wang, X., J.R. Chowdhury., N.R. Chowdhury. 2006, Bilirubin Metabolism Applied Physiology, *Science Direct*, **16(1)**: 70 – 74.

Zafarullah M., Li WQ., Sylvester J & Ahmad M. 2003, Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions, *Cell Mol Life Sci*, **6(2)**: 6 – 20.

Ziment, I. 1988, Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic, *Biomed pharmacother*, **4(2)**: 513 – 519.