

**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**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**DANANG HAFIZFADILLAH**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

**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**

Oleh

**Danang Hafizfadillah**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar  
**SARJANA KEDOKTERAN**

pada

**Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

Judul Skripsi : **PENGARUH EKSTRAK ETANOL  
BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* Linn.)  
SEBAGAI ANTIOKSIDAN TERHADAP  
KADAR SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate  
Transaminase*) SERTA SGOT (*Serum Glutamic  
Oxaloacetic Transaminase*) DARAH TIKUS  
GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI  
PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa : Danang Hafizfadillah

No. Pokok Mahasiswa : 1518011144

Program Studi : Pendidikan Dokter

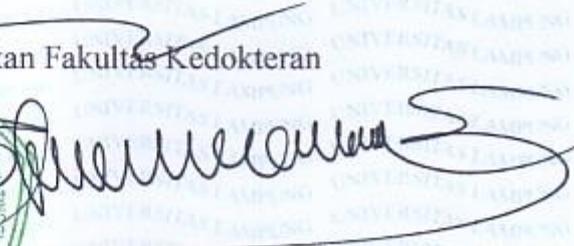
Fakultas : Kedokteran



**Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes**  
NIP 19690515 200112 1 004

**dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes**  
NIP 19760903 200501 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran

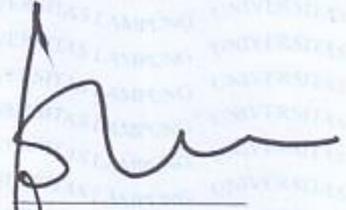


**Dr. dr. Muhartono, M.Kes., Sp.PA**  
NIP 19701208 200112 1 001

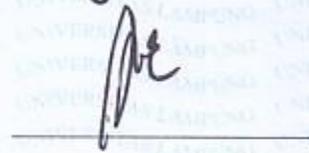
**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

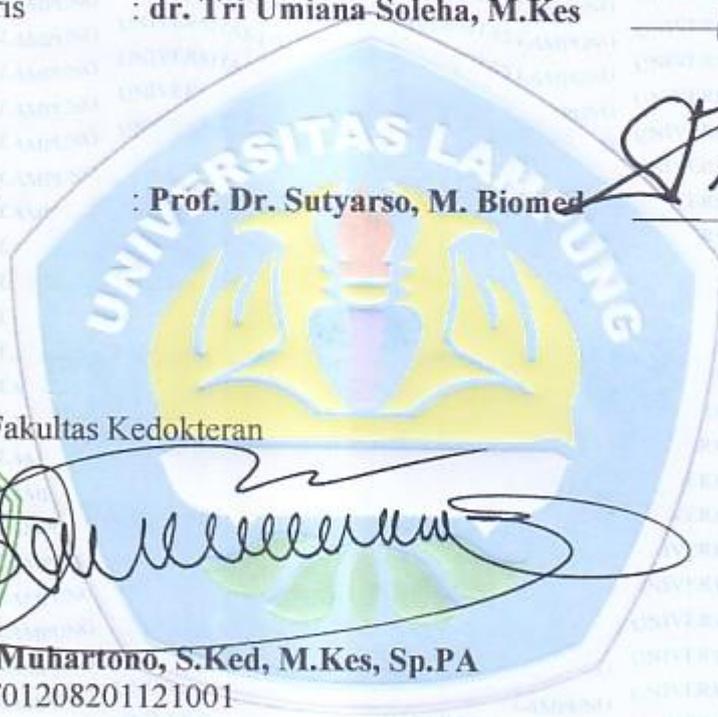
Ketua : **Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked, M.Kes**



Sekretaris : **dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes**



Penguji : **Prof. Dr. Sutyarso, M. Biomed**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes, Sp.PA**

NIP.19701208201121001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **24 Januari 2019**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“PENGARUH EKSTRAK ETANOL BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* Linn.) SEBAGAI ANTIOKSIDAN TERHADAP KADAR SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) SERTA SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) DARAH TIKUS GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual dan karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Januari 2019

Pembuat pernyataan,



Danang Hafizfadillah  
NPM. 1518011144

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di kota Bandar Lampung pada tanggal 22 November 1995, sebagai anak tunggal dari Bapak Taufik Hidayat dan Ibu Siska.Arianti Kusumayuda

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan pada TK Pertiwi pada tahun 2002, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD N 2 Rawa laut, Bandar Lampung pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP N 2 Bandar Lampung pada tahun 2011 dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA N 2 Bandar Lampung, pada tahun 2014. Pada tahun 2015, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur SBMPTN.

**Bismillahirrohmannirrohim**

**Karya ini kupersembahkan untuk**

**Mama dan Papa tersayang,**

**keluarga Ansori Kusumayuda,**

**dan diri sendiri.**

## SANWACANA

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan berkat serta karunianya dan mencurahkan segala kasih sayangnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.

Skripsi ini berjudul **“PENGARUH EKSTRAK ETANOL BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* Linn.) SEBAGAI ANTIOKSIDAN TERHADAP KADAR SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) SERTA SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) DARAH TIKUS GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL”** ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang selalu memberikan nikmat-Nya sehingga saya memiliki kemampuan, kesehatan, dan kesabaran dalam menjalani segala hal. Allah SWT telah menuntun saya ke jalan yang benar, memang terasa sulit namun Engkau selalu memberikan kekuatan kepada hamba untuk bertahan. Terima kasih atas nikmat iman, nikmat islam yang Engkau berikan kepada

hamba sehingga hamba dapat menjalani segala rintangan setiap hari hingga hamba menyelesaikan skripsi ini.

2. Prof. DR. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P. selaku rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes., Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked, M.Kes selaku Pembimbing Utama dan Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah membimbing saya dengan sebaik-baiknya, menuntun dan mengajari saya dalam banyak hal yang saya belum mengerti, terima kasih atas kesabaran dokter selama ini yang disegala kesibukannya beliau masih mau menyempatkan diri untuk membimbing kami untuk menyelesaikan penulisan skripsi ini;
5. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked, M.Kes selaku Pembimbing Kedua dan Pembimbing Akademik selama di FK Unila, terima kasih saya ucapkan atas kesediaan beliau menggantikan sebagai pembimbing kedua saya yang telah memberikan bimbingan dan saran serta masukan dan nasihat saat penulisan skripsi, terima kasih banyak atas waktu yang diberikan serta kesabaran dan banyak sekali ilmu yang diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
6. Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed selaku Penguji Utama dan Pembahas dalam skripsi ini. Terima kasih telah mengajarkan banyak hal yang tidak saya ketahui, terima kasih untuk meluangkan waktunya memberikan bimbingan ditengah-tengah kesibukan, terima kasih sudah menjadi pembahas yang juga selalu memberikan bimbingan, memberikan ilmu dan arahan pada

setiap hal yang belum saya ketahui, terima kasih atas dukungan sehingga saya dapat menjalani skripsi ini dengan lancar;

7. dr. Oktafany, S.Ked, M.Pd.Ked selaku Pembimbing Kedua saya selama *Learning Project* pada Blok *Research*, terima kasih saya ucapkan atas kesediaan beliau memberikan bimbingan dan saran serta masukan dan nasihat saat penulisan skripsi, terima kasih banyak atas waktu yang diberikan;
8. Bu Nuriah dan Mas Bayu, selaku dosen lab Biomol dan lab Patologi Anatomi yang telah banyak membantu selama proses terminasi subjek penelitian, terima kasih atas kesediaan beliau membantu saya dan teman teman selama penelitian kami;
9. Kepada Mama dan Papa, segala sesuatu yang danang lakukan hanyalah untuk membuat mama dan papa merasa bangga, terima kasih Mama atas segala dukungan, doa dan kasih sayang mama sehingga membuat segala sesuatu yang danang lakukan menjadi lebih mudah, terima kasih Papa yang telah bekerja keras untuk memenuhi segala kebutuhan saya, semoga danang bisa menjadi anak yang berbakti kepada mama dan papa;
10. Kepada Alm. Nyaik dan Alm. Datuk, semoga suatu saat nanti mufti bisa membuat nyaik dan datuk bangga;
11. Kepada keluarga besar, Papa tuan, Mama tuan, Ibu pun, Alm.Tua Pangeran, Menak, Ibu menak, Binbin, Paman, Atu mul, Pun, Kanjeng, Tuan, Ajo, Adek ajeng, Adek Iko, Adek pima, Aqila, dan Raufi, terima kasih banyak untuk rasa percaya dan harapan yang begitu tinggi yang kalian berikan kepada danang, terima kasih atas segala doa dan

dukungannya, semoga nanti danang dapat membuat keluarga Ansori Kusumayuda bangga;

12. Seluruh dosen FK Unila yang telah memberikan ilmu pengetahuan, dukungan serta nasihat selama penulis menempuh pendidikan dokter;
13. Seluruh staf TU, administrasi dan akademik FK Unila yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini
14. Kepada Annisa Cahyani, teman yang selalu setia menemani dan membantu dalam segala hal, terima kasih atas segala kehadiran, motivasi dan bantuan selama perkuliahan ini;
15. Kepada teman-teman, Sarah, Tara, Mira, Agung, Norman, Asy, Uul, Uan dan semua teman yang telah banyak menemani dan membantu perkuliahan saya setiap hari, terima kasih untuk semangat yang selalu kalian berikan.
16. Kepada teman-teman satu bimbingan, Nadhia, Iqbal, Vani, Rifki. Terima kasih karena sudah sering menunggu kehadiran dokter bersama, saling menyemangati untuk menyelesaikan skripsi kita. Terima kasih untuk Vani yang sudah menjadi rekan satu tim yang sangat membantu dalam penelitian ini;
17. Terima kasih kepada Restu Pamanggih, S.Ked yang masih menyempatkan diri untuk berbagi pengalaman ditengah-tengah kesibukan koasnya;
18. Seluruh pengunjung setia *animal house* yang telah berjuang bersama menaklukan tikus-tikus, berbagi suka dan duka selama penelitian;
19. Seluruh rekan sejawat FK Unila angkatan 2015 Endomisium yang tidak bisa disebutkan satu persatu, atas semua doa, semangat dan kerja sama nya selama ini.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi semoga skripsi yang sederhana ini berguna dan bermanfaat bagi setiap orang yang membacanya.

Bandar Lampung, Januari 2019

Penulis,

**Danang Hafizfadillah**

## ABSTRACT

### **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**

By

**DANANG HAFIZFADILLAH**

**Background.** 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*) is 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 blood in rats induced by parasetamol.

**Methods.** 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 of toxic dose of 1.8 gr paracetamol administration starting from the 8th day.

**Results.** 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.

**Conclusion.** 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.

## ABSTRAK

### 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

Oleh

DANANG HAFIZFADILLAH

**Latar Belakang.** Parasetamol merupakan obat antipiretik yang bila digunakan dengan dosis lebih dari 4 g/hari dapat menyebabkan hepatotoksisitas. 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.

**Metode Penelitian.** Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik 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 1,8gr dimulai dari hari ke-8.

**Hasil penelitian.** 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 1,6g/kgBB juga dapat menurunkan kadar SGPT dengan rerata skor 62,8.

**Simpulan.** 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.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR .....	iv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Belimbing Wuluh.....	5
2.1.1 Definisi Belimbing Wuluh .....	5
2.1.2 Klasifikasi .....	6
2.1.3 Manfaat dan Kandungan .....	7
2.2 Hepar.....	10
2.2.1 Anatomi Hepar .....	10
2.2.2 Fisiologi Hepar.....	11
2.3 Parasetamol .....	14
2.3.1 Definisi Parasetamol .....	14
2.3.2 Pengaruh Parasetamol Terhadap Hepar .....	15
2.4 SGPT dan SGOT .....	16
2.5 Kerangka Penelitian .....	19
2.5.1 Kerangka Teori.....	19
2.5.2 Kerangka Konsep .....	20

2.6 Hipotesis.....	20
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	21
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
3.3 Populasi dan Sampel .....	21
3.3.1 Populasi Penelitian .....	22
3.3.2 Kriteria Sampel .....	23
3.3.3 Cara Sampling .....	24
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	26
3.5 Definisi Operasional.....	27
3.6 Prosedur Penelitian.....	28
3.6.1 Metode Pembuatan Ekstrak Belimbing Wuluh.....	28
3.6.2 Cara Perhitungan Dosis Ekstrak Buah Belimbing Wuluh.....	28
3.6.3 Prosedur Pemberian Dosis Parasetamol.....	29
3.6.4 Prosedur Perlakuan pada Tikus .....	29
3.6.5 Pemeriksaan SGPT dan SGOT Tikus Galur <i>Sprague dawley</i> .....	31
3.7 Pengolahan dan Analisis Data.....	32
3.7.1 Pengolahan Data.....	32
3.7.2 Analisis Data .....	32
3.8 Etika Penelitian .....	33
3.9 Alur Penelitian .....	34
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>35</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	35
4.1.1 Hasil Penelitian Pendahuluan.....	35
4.1.2 Analisis Hasil Pemeriksaan SGOT Darah Tikus .....	38
4.1.3 Analisis Hasil Pemeriksaan SGPT Darah Tikus .....	40
4.2 Pembahasan.....	42
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>49</b>
5.1 Kesimpulan .....	49
5.2 Saran.....	49
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>50</b>

**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Hasil Analisis Fitokimia Ekstrak Belimbing Wuluh .....	8
2. Definisi Operasional Variabel.....	27
3. Kadar SGOT Darah Tikus yang Diberikan Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh.	38
4. Analisis Rerata Kadar SGOT Dengan Uji <i>Oneway Anova</i> . ....	39
5. Analisis <i>Post Hoc LSD</i> Kadar SGOT Darah Tikus.....	39
6. Kadar SGPT Darah Tikus yang Diberikan Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh.	40
7. Analisis Rerata Kadar SGPT Dengan Uji <i>Oneway Anova</i> . ....	41
8. Analisis <i>Post Hoc LSD</i> Kadar SGPT Darah Tikus. ....	42

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Belimbing Wuluh.....	6
2. Struktur Flavonoid. ....	9
3. Anatomi Hepar.....	10
4. Kerangka Teori tentang penurunan kadar SGPT dan SGOT.....	19
5. Kerangka Konsep tentang variabel. ....	20
6. Cara Sampling.....	24
7. Alur Penelitian .....	34
8. Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Perlakuan I Penelitian Pendahuluan Perbesaran (400x).....	36
9. Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Perlakuan II Penelitian Pendahuluan Perbesaran (400x).....	37

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

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. Parasetamol termasuk dalam obat bebas atau *over-the-counter* (OTC) dan dapat juga diberikan dengan resep. Obat ini direkomendasikan oleh WHO sebagai lini pertama terapi farmakologis untuk penatalaksanaan nyeri akut maupun kronis (Roberts, Nunes, Buckner et al., 2016). 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 hepatotoksisitas yang parah (Clark, Fisher, Sketris et al., 2012; Blieden, Paramore, Shah et al., 2014). Hepatotoksisitas merupakan kerusakan organ hati yang dapat disebabkan oleh penggunaan obat dalam dosis yang terlalu tinggi (Utami, Hospitals, Jeruk, 2013). 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 (Blieden, Paramore, Shah et al., 2014).

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 (Vasanthakumar dan Swamy, 2015; Alhassan dan Ahmed, 2016). 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 (Soeksmanto, Hapsari, Simanjuntak, 2007).

Enzim amino transferase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi transaminasi. Terdapat dua jenis enzim serum transaminase yaitu SGPT (*serum glutamate piruvat transaminase*) dan SGOT (*serum glutamate oksaloasetat transaminase*) (Cahyono dan Suharjo, 2009). 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 (Mardyana, 2007). 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 (Ronald dan Sacher, 2004; Ismail, Sugeng, Thalut, 2014).

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti ingin mengetahui efek antioksidan dalam ekstrak belimbing wuluh terhadap kadar SGPT dan SGOT darah tikus yang diinduksi parasetamol.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian ekstrak belimbing wuluh dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT darah tikus yang diinduksi parasetamol?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

### **1.3.1 Tujuan Umum**

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

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan dosis ekstrak etanol belimbing wuluh terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus galur *sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini sebagai berikut :

### **1. Terhadap peneliti**

Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak belimbing wuluh terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi parasetamol. Sebagai pengembangan wawasan keilmuan peneliti dan penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari.

### **2. Terhadap peneliti lain**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan referensi untuk penelitian selanjutnya.

### **3. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**

Meningkatkan iklim penelitian di bidang *agromedicine* sehingga dapat menunjang pencapaian visi FK Unila 2025 sebagai Fakultas Kedokteran Sepuluh Terbaik di Indonesia pada Tahun 2025 dengan Kekhususan *Agromedicine*.

#### 4. Pembaca

Penelitian ini dapat memberikan informasi tentang manfaat ekstrak belimbing wuluh yang merupakan hepatoprotektif terhadap hepar, dan sebagai tanaman obat yang dapat dijadikan apotek hidup bagi masyarakat.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Belimbing Wuluh**

##### **2.1.1 Definisi Belimbing Wuluh**

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn*) merupakan tanaman dari famili *Oxalidaceae* dan genus *Averrhoa* (Zakaria, Zaiton, Heinen et al., 2007). Tanaman ini merupakan tanaman obat yang tumbuh dan digunakan di Negara-negara Asia dan Asia Tenggara, seperti Indonesia, Malaysia, Filipina, Singapura, Thailand, India, dan Bangladesh (Orwa, 2009).

Belimbing wuluh memiliki pohon yang relatif kecil dengan batang yang kecil namun dapat tumbuh hingga 15 meter dalam tingginya. Daunnya berbulu dan berbentuk menyirip, serta berkelompok di ujung ranting (Alhassan dan Ahmed, 2016). Pohon ini merupakan tanaman tropis yang tidak tahan dengan udara dingin, namun memiliki umur yang panjang (Vasanthakumar dan Swamy, 2015). Buah belimbing wuluh berbentuk elipsoid, obovoid, atau hampir silindris, memiliki 5 sisi dengan panjang 4-10 cm. Buah ini ditutupi oleh kelopak berbentuk bintang di ujung batang pohon. Saat belum matang, buahnya berwarna hijau, berubah menjadi hijau terang hingga hijau kekuningan saat matang dan jatuh ke tanah. Kulit luarnya mengilap, sangat tipis, lembut, dan dagingnya hijau berair dan sangat masam (Orwa, 2009).

### 2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi ilmiah belimbing wuluh adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Geraniales
Famili	: Oxalidaceae
Genus	: <i>Averrhoa</i> Adans – <i>averrhoa</i>
Spesies	: <i>Averrhoa bilimbi</i> Linn (Alhassan dan Ahmed, 2016).



**Gambar 1.** Belimbing Wuluh (Kemenkes, 2017).

### 2.1.3 Manfaat dan Kandungan

Belimbing wuluh sebagai tanaman obat tradisional sudah lama digunakan di Negara-negara Asia Tenggara sebagai obat beberapa penyakit infeksi dan noninfeksi. Bagian daun yang direbus dalam air dapat dimanfaatkan sebagai obat antibakteri, demam, dan diabetes. Daunnya dapat juga digunakan untuk obat gatal dan batuk. Sedangkan buahnya dapat ditambahkan sedikit garam dan digunakan untuk mengatasi jerawat pada wajah (Alhassan dan Ahmed, 2016).

Manfaat Belimbing wuluh tidak hanya terbukti secara tradisional tetapi juga sudah terbukti melalui beberapa penelitian ilmiah. Sejumlah penelitian farmakologis termasuk penelitian *in vitro* dan *in vivo* pada buah belimbing wuluh menunjukkan khasiat seperti antidiabetes, antihipertensi, antitrombotik, hipolipidemia, hepatoprotektif, sitotoksik, antimikroba, penyembuhan luka, antihelmintik, dan antioksidan (Alhassan dan Ahmed, 2016).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Vasanthakumar dan Swamy (2015), dari analisis fitokimia dari ekstrak buah belimbing wuluh didapatkan kandungan karbohidrat, flavonoid, fenol, glikosida, dan asam amino seperti yang ditunjukkan pada tabel dibawah ini.

**Tabel 1.** Hasil Analisis Fitokimia Ekstrak Belimbing Wuluh (Vasanthakumar dan Swamy, 2015).

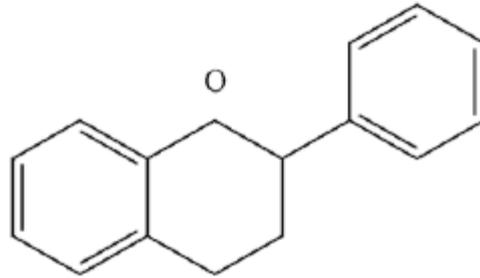
<b>Analisis Fitokimia</b>	<b>Kandungan</b>
Karbohidrat	+++
Fenol	+++
Flavonoid	+++
Tanin	+
Steroid	-
Terpenoid	-
Alkaloid	+
Glikosida	++
Saponin	-
Asam Amino	+++

Belimbing wuluh memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, kebanyakan sumber antioksidan pada tumbuhan berasal dari kelompok senyawa flavonoid. Keaktifan dari golongan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan ditentukan oleh adanya gugus fungsi hidroksi bebas dan ikatan rangkap karbon-karbon (Asih, Sudiarta, Suci, 2015). Tumbuhan banyak menghasilkan metabolit sekunder yang mengandung gugus fenol. Kelompok senyawa fenol antara lain flavonoid dan asam fenolat. Biasanya senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan adalah senyawa fenol yang memiliki gugus hidroksi yang tersubstitusi pada posisi ortho dan para terhadap gugus -OH dan -OR (Andayani, Maimunah, Lisawati, 2008).

Antioksidan merupakan senyawa yang berinteraksi dengan radikal bebas dan juga menetralkannya, sehingga mencegah terjadinya kerusakan sel. Tidak seperti daunnya, buah Belimbing wuluh memiliki kandungan antioksidan total yang lebih tinggi (Alhassan dan Ahmed, 2016).

Takutude et al. (2014) dalam Hervidea (2018) menjelaskan bahwa 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 (Hervidea, Widiastuti, Nurcahyani, et al., 2018)



**Gambar 2.** Struktur Flavonoid (Pashaei, 2016).

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Zakaria *et al.* (2007), memperkirakan bahwa senyawa flavonoid yang terkandung dalam belimbing wuluh adalah tipe luteolin dan apigenin.

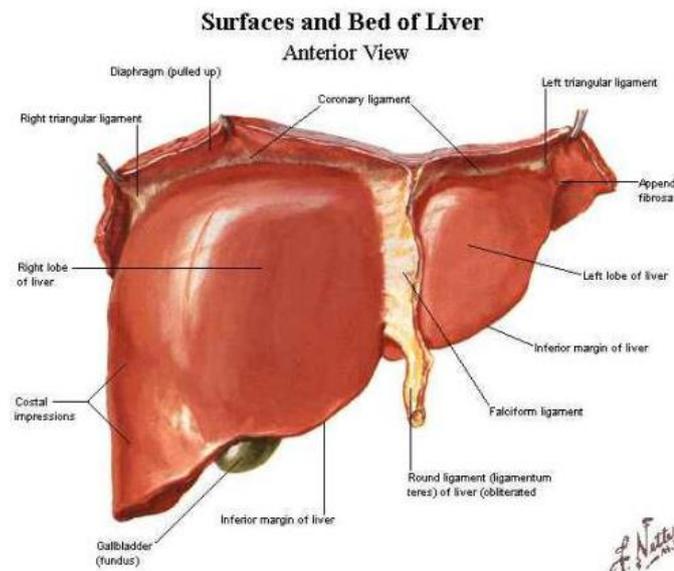
Flavonoid adalah salah satu dari antioksidan yang paling potent karena memiliki struktur yang unik. Flavonol merupakan flavonoid yang paling banyak ditemui, yang merupakan flavonol adalah quercetin, kaempferol, dan myricetin. Selain flavonol, flavon juga memiliki kualitas antioksidan. Yang termasuk flavon adalah luteolin, apigenin dan chrysin. Luteolin menunjukkan kapasitas antioksidan yang lebih tinggi saat reaksi radikal bebas terjadi, lebih efektif dalam oksidasi LDL yang diinduksi oleh ion (Fuhrman dan aviram, 2002).

Luteolin diketahui memiliki kemampuan antioksidan yang tinggi dengan cara mengais radikal bebas. Luteolin dapat menetralkan radikal bebas dengan kemampuan antioksidan yang sangat efektif mengurangi peradangan, dan mempromosi fungsi dari saraf dan otot (Pashaei, 2016).

Salah satu kemampuan yang paling penting dimiliki apigenin adalah anti kanker dan anti tumor. Apigenin murni sering digunakan dalam penelitian sebagai protein kinase inhibitor yang dapat menekan pertumbuhan tumor dan memiliki efek anti proliferasi. Apigenin dapat mengurangi resiko penyakit jantung dan saraf (Pashaei, 2016).

## 2.2 Hepar

### 2.2.1 Anatomi Hepar



**Gambar 3.** Anatomi Hepar (Netter, 2011).

Hepar merupakan organ terbesar dalam rongga perut, hepar terletak pada bagian superior dari rongga perut. Terletak pada regio hipokondrium kanan, epigastrium dan terkadang bisa mencapai regio hipokondrium kiri. Hepar pada orang dewasa memiliki berat sekitar 2% dari berat badan. Hepar dibagi menjadi 4 lobus, yaitu lobus dextra, lobus caudatus, lobus sinistra dan

quadratus. Memiliki lapisan jaringan ikat tipis yang disebut kapsula Glisson, dan pada bagian luarnya ditutupi oleh peritoneum (Sulaiman, Lesmana, Noer, 2007).

Daerah tempat keluar masuk pembuluh darah pada hepar dikenal dengan nama hilus atau porta hepatis. Pembuluh yang terdapat pada daerah ini antara lain vena porta, arteri hepatica propria, dan terdapat duktus hepaticus dextra dan sinistra. Vena pada hepar yang membawa darah keluar dari hepar menuju vena cava inferior adalah vena hepatica. Sedangkan, pembuluh darah vena porta dan arteri hepatica alirannya menuju pada porta hepatica (Nurzali, 2013).

Persarafan pada hepar dibagi menjadi dua yaitu bagian parenkim dan permukaan hepar. Pada bagian parenkim, persarafan 8 dikelola oleh N. Hepaticus yang berasal dari plexus hepaticus. Mendapatkan persarafan simpatis dan parasimpatis dari N.X. sedangkan pada bagian permukaannya mendapatkan persarafan dari nervi intercostales bawah (Nurzali, 2013).

### **2.2.2 Fisiologi Hepar**

Beberapa pendapat mengenai fisiologi hepar. Menurut Guyton dan Hall (2008), hati mempunyai beberapa fungsi yaitu:

#### **a) Metabolisme karbohidrat**

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b) Metabolisme lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk memberikan energi bagi fungsi tubuh, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid, dan lipoprotein.

c) Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

d) Lain-lain

Fungsi hati yang lain diantaranya hati merupakan tempat penyimpanan vitamin, hati sebagai tempat menyimpan besi dalam bentuk feritin, hati membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan hati mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain.

Menurut Sherwood (2016), Hati juga melakukan berbagai fungsi sebagai berikut:

1. Pemrosesan metabolik kategori-kategori utama nutrien (karbohidrat, protein, dan lemak) setelah zat-zat ini diserap oleh saluran cerna.
2. Mendetoksifikasi atau menguraikan zat sisa tubuh dan hormon serta obat dan senyawa asing lain.
3. Membentuk protein plasma, termasuk protein yang dibutuhkan untuk pembekuan darah yang mengangkut hormon steroid dan tiroid serta

kolesterol dalam darah dan angiotensinogen yang penting dalam SRAA yang mengonversi garam.

4. Menyimpan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan banyak vitamin.
5. Mengaktifkan vitamin D yang dilakukan bersama ginjal.
6. Mengeluarkan bakteri dan sel darah merah tua, berkat adanya makrofag residen.
7. Menyekresi hormon trombopoietin, hepsidin, faktor pertumbuhan.
8. Memproduksi protein fase akut yang penting dalam inflamasi.
9. Mengekskresikan kolesterol dan bilirubin.

Menurut (Hidayat, 2013), Fungsi dari hati dalam garis besarnya dapat dibagi menjadi empat macam, yaitu :

1. Fungsi vaskuler : untuk menimbun dan melakukan filtrasi darah.
2. Fungsi sekretorik dan eksekretorik : sistem saluran empedu terbentuk mulai dari kanalikuli yang kecil sekali, dan dibentuk oleh saluran parenkim yang berdekatan. Kanalikuli bersatu menjadi duktula saluran empedu interlobular dan saluran empedu yang lebih besar. Saluran hati yang utama membungkus duktus kistik dari kandung empedu dan membentuk saluran empedu yang mengalir kedalam duodenum.
3. Fungsi metabolik : untuk metabolisme dari karbohidrat, protein, lemak, vitamin, dan juga untuk memproduksi tenaga.
4. Fungsi pertahanan tubuh : hati merupakan suatu alat tubuh tempat dilakukan detoksifikasi dari bahan-bahan beracun yang dilakukan dengan jalan konjugasi, reduksi, asetilasi, oksidasi dan hidroksilasi.

## 2.3 Parasetamol

### 2.3.1 Definisi Parasetamol

Parasetamol atau acetaminophen (N-acetyl-paraaminophenol atau APAP) adalah jenis obat-obatan golongan antipiretik yang paling luas 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 (Jurnalis, Sayoeti, Moriska, 2015; Roberts, Nunes, Buckner et al., 2016).

Parasetamol aman digunakan, efektif, dapat ditoleransi tubuh dengan baik, merupakan obat *analgesic* dan *anti-pyretic* yang murah dan memiliki efek samping yang minimal jika digunakan dalam dosis yang sesuai. Parasetamol memiliki efek penurun demam yang baik, pereda nyeri yang sedang, dan hampir tidak memiliki efek anti inflamatori. Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin dengan aksinya di enzim *cyclo-oxygenase-3* (produk alternatif dari enzim *cox-1*) (Ibrahim, Agnihotri, Agnihotri, 2013).

Parasetamol di absorpsi cepat dan sempurna melalui saluran pencernaan. Konsentrasi tertinggi dicapai dalam waktu ½ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini terdistribusi ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat pada protein plasma. Obat ini dimetabolisme dengan enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Obat ini diekskresi

melalui ginjal, sebagian kecil sebagai parasetamol (3%) dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi (Gunawan, 2009).

Dosis dari parasetamol adalah maksimal 4 gram per hari untuk dewasa dan 10-15 mg/kgBB setiap 4-6 jam pada anak-anak. Penggunaan parasetamol dengan dosis lebih dari 4 gram per hari dapat berakibat kepada hepatotoksisitas yang parah (Ibrahim, Agnihotri, Agnihotri, 2013; Clark, Fisher, Sketris et al., 2012).

### **2.3.2 Pengaruh Parasetamol Terhadap Hepar**

Alasan penting mengapa parasetamol sangat sering digunakan untuk meredakan nyeri dan menurunkan demam adalah karena parasetamol tidak memberikan efek toksik terhadap system gastrointestinal seperti obat anti-inflamatori non steroid (OAINS). Namun, Parasetamol dapat menyebabkan hepatotoksisitas jika digunakan melebihi dosis maksimal penggunaannya. Gejala overdosis parasetamol yang mungkin terjadi adalah gangguan gastrointestinal, *jaundice*, kejang, hingga koma. Gejala tersebut mungkin muncul pada 12 jam atau lebih setelah penggunaan parasetamol, tetapi overdosis parasetamol juga mungkin muncul *asymptomatic* pada awalnya (Blieden, Paramore, Shah et al., 2014).

Kerusakan organ hepar akibat penggunaan parasetamol dosis toksik atau jangka panjang terjadi dikarenakan suatu metabolit NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinoneimine) yang sangat reaktif. Dalam keadaan normal, produk metabolit ini akan berikatan dengan kadar glutathion di hati dengan cepat. Akan tetapi pada keadaan kelebihan dosis atau pemakaian jangka panjang

dapat menyebabkan produksi metabolit NAPQI terus bertambah dan tidak sebanding dengan kadar glutathion di hati. Kemudian NAPQI akan membentuk suatu makromolekul pada sel hati dan mengakibatkan nekrosis sel hati (Jurnalis, Sayoeti, Moriska, 2015).

Metabolisme parasetamol berlangsung dihati dan dapat menyebabkan kerusakan hati yang parah pada sel hati dan nekrosis tubular ginjal. Konsentrasi SGPT dan SGOT dapat dijadikan patokan pengukuran. Metabolit toksik seperti N-asetil-p-benzokuinon-imin (NAPQI) pada proses metabolismenya. Parasetamol di metabolisme pada hati, apabila digunakan secara berlebihan maka parasetamol dapat menyebabkan gagal hati fulminal, dan gagal hati akut (Hikmah, 2014).

## **2.4 SGPT dan SGOT**

Adanya enzim-enzim pelaku detoksifikasi pada hati menyebabkan enzim-enzim tersebut dapat digunakan sebagai parameter kerusakan hati. Enzim amino transferase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi transaminasi. Dua macam enzim aminotransferase yang sering digunakan dalam diagnosis klinik kerusakan sel hati adalah Aspartat Amino transferase (AST) yang disebut SGOT (*Serum Glutamate Oksaloasetat Transaminase*) dan Alanin Amino transferase (ALT) yang juga disebut dengan SGPT (*Serum Glutamat Piruvat Transaminase*). Kehadiran transaminase dalam plasma darah pada kadar di atas nilai normal memberi dugaan suatu peningkatan kerusakan jaringan. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT akan terjadi jika adanya pelepasan enzim secara intra seluler ke dalam

darah yang disebabkan nekrosis sel-sel hati atau adanya kerusakan hati secara akut (Hidayat, 2013).

Enzim amino transferase sangat sensitif terhadap abnormalitas pada hepar, oleh sebab itu pemeriksaan enzim ini sangat sering digunakan dalam pengukuran patologi hepar. SGPT dan SGOT merupakan elemen besar dari sel-sel hati, namun dapat juga ditemukan pada laserasi pada sel otot. Sel-sel hepar yang rusak atau cedera akan mengsekresi enzim tersebut ke dalam aliran darah, hal tersebut yang menjadikan SGPT dan SGOT dalam aliran darah sebagai acuan terjadinya cedera atau kerusakan sel hepar (Sukohar, Pasya, Soleha, et al., 2017)

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 (Mardyana, 2007). 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 (Ronald dan Sacher, 2004; Ismail, Sugeng, Thalut, 2014).

Dalam kondisi normal enzim yang dihasilkan oleh sel hepar konsentrasinya rendah, serta fungsi dari enzim-enzim hepar tersebut hanya sedikit yang diketahui. Nilai normal pada manusia kadar SGPT 4-36 IU/L dan SGOT 0-34 IU/L, sedangkan pada tikus *Sprague dawley* nilai normal SGOT 30,2-45,7 IU/L dan SGPT 17,5-30,2 IU/L (Pamanggih, 2017).

Jaringan hati kaya akan SGOT dan SGPT, mengandung lebih banyak SGPT dari pada SGOT. SGPT paling banyak ditemukan didalam hati, sehingga untuk mendeteksi penyakit hati SGPT dianggap paling lebih spesifik dibanding SGOT.

Sementara itu kenaikan SGOT saja bisa bermakna kelainan non hepatik atau kelainan hati yang didominasi kerusakan mitokondria (Hidayat, 2013).

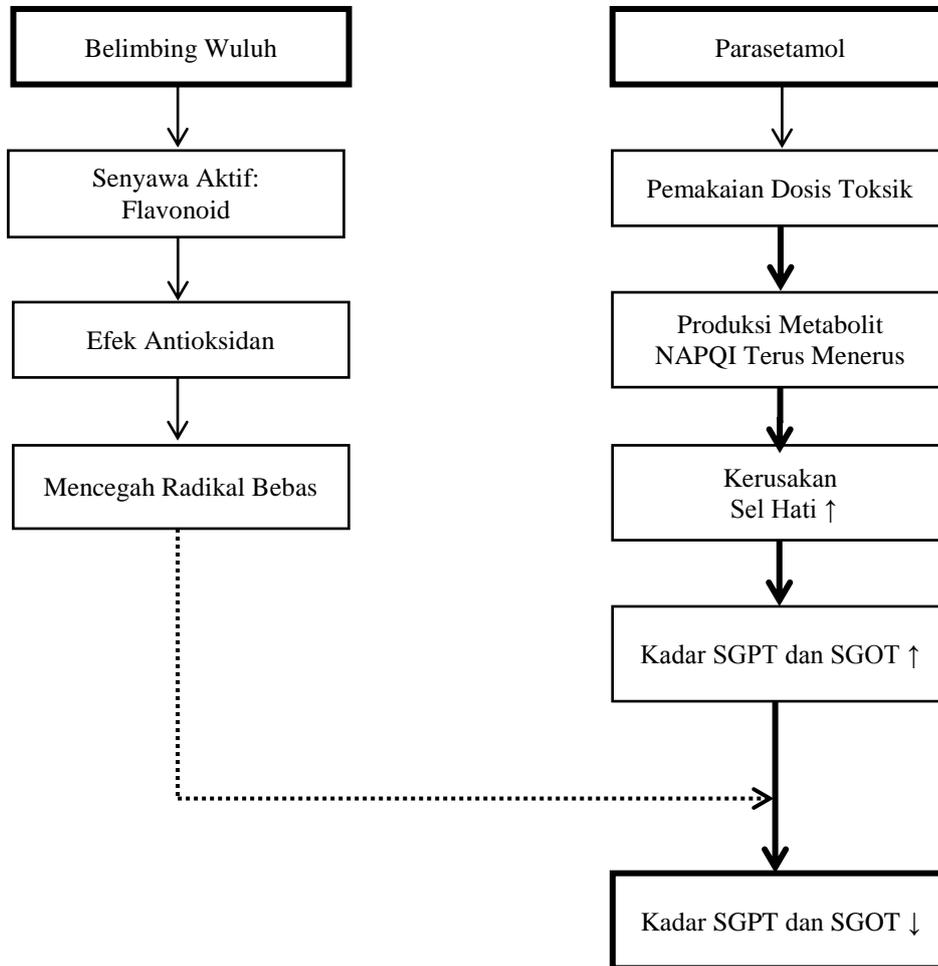
SGPT diyakini sebagai indikator utama terjadinya kerusakan atau penyakit pada hepar. SGPT dan SGOT hanya mendeteksi kerusakan hepar yang disebabkan oleh berbagai jenis inflamasi atau infeksi. Meskipun kadar SGPT dan SGOT dalam darah meningkat, fungsi hati masih dapat bekerja secara normal (Sukohar, Pasya, Soleha, et al., 2017)

Peningkatan SGPT lebih tinggi dari pada SGOT pada kerusakan yang akut hal ini di karenakan SGPT merupakan enzim yang hanya terdapat pada sitoplasma sel hati, sebaliknya SGOT terdapat baik dalam sitoplasma maupun mitokondria akan lebih meningkat dari SGPT pada kerusakan hati yang lebih dalam dari sitoplasma sel (Dedy, 2008).

Peningkatan kedua enzim selular ini terjadi akibat pelepasan kedalam serum ketika jaringan mengalami kerusakan. Pada kerusakan hati yang disebabkan oleh keracunan atau infeksi, kenaikan SGOT dan SGPT dapat mencapai 20-100x nilai batas normal tertinggi (Hidayat, 2013).

## 2.5 Kerangka Penelitian

### 2.5.1 Kerangka Teori



**Gambar 4.** Kerangka Teori tentang penurunan kadar SGPT dan SGOT.

Keterangan :

↓ : Memicu

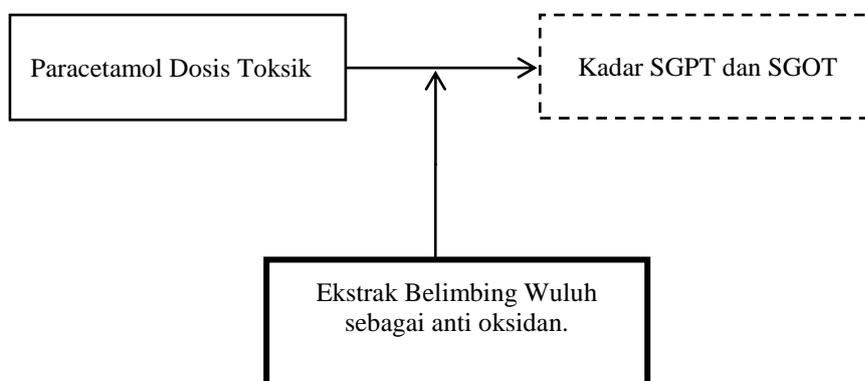
□ : Variabel yang diuji

.....> : Menghambat

Kerusakan pada hati dapat dicegah dengan efek antioksidan yang berasal dari senyawa aktif flavonoid buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn). Efek antioksidan mencegah terjadinya kerusakan hati dengan cara mencegah

radikal bebas. Menurut penelitian Soeksmanto dan Pestalozi, senyawa flavonoid memiliki efek antioksidan dengan menghambat berbagai reaksi oksidasi. Semakin tinggi kandungan flavonoid, maka potensi antioksidannya akan semakin tinggi (Soeksmanto, Hapsari, Simanjuntak, 2007; Pestalozi, 2014).

### 2.5.2 Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep tentang variabel.

Keterangan :

————— : Variabel Independen

----- : Variabel Dependen

### 2.6 Hipotesis

Adapun hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Pemberian ekstrak belimbing wuluh dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT darah tikus yang diinduksi parasetamol.
2. Terdapat pengaruh perbedaan dosis ekstrak etanol belimbing wuluh terhadap kadar SGOT dan SGPT darah tikus yang diinduksi parasetamol.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan rancangan *posttest-only control group design*. Dengan rancangan ini, memungkinkan peneliti untuk mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol (Notoatmodjo, 2010).

### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan September-Desember 2018, bertempat di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Laboratorium Kimia Organik Fakultas MIPA Universitas Lampung, dan Laboratorium Patologi Klinik Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung dengan supervisi yang sudah berpengalaman di bidangnya.

### **3.3 Populasi dan Sampel**

Penelitian ini menggunakan subjek penelitian yaitu tikus galur *Sprague dawley* dewasa berumur 12-16 minggu sebanyak 30 ekor yang akan pilih secara

acak dan dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan.

### 3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini menggunakan tikus galur *Sprague dawley* berusia 12-16 minggu. Untuk menghitung besar sampel digunakan rumus Federer sebagai berikut:

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

Dimana  $t$  merupakan jumlah kelompok percobaan dan  $n$  merupakan jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok (Supratanda, 2014). Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan sehingga  $t = 5$ , maka didapatkan:

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

$$(n-1) (5-1) \geq 15$$

$$(n-1) 4 \geq 15$$

$$(n-1) \geq 3,75$$

$$n \geq 4,75$$

Jadi dapat disimpulkan bahwa penelitian ini menggunakan sampel 5 ekor tikus galur *Sprague dawley* per kelompok.

Untuk menghindari *drop out* ditambahkan tikus dengan rumus sebagai berikut:

$$N = \frac{n}{1-f}$$

Keterangan:

$N$  = Besar sampel koreksi

$n$  = Jumlah sampel berdasarkan estimasi

$f$  = Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10% (Sastroasmoro dan Ismail, 2010).

$$N = \frac{5}{1 - f}$$

$$N = \frac{5}{1 - 10\%}$$

$$N = 5 : 0,9$$

$$N = 5,56$$

$$N = 6$$

Berdasarkan perhitungan sampel di atas, akan diberikan penambahan 1 ekor tikus per kelompok untuk menghindari *drop out*. Sehingga total sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebanyak 30 ekor tikus galur *Sprague dawley*. Sampel akan dipilih menggunakan metode *simple random sampling*.

### 3.3.2 Kriteria Sampel

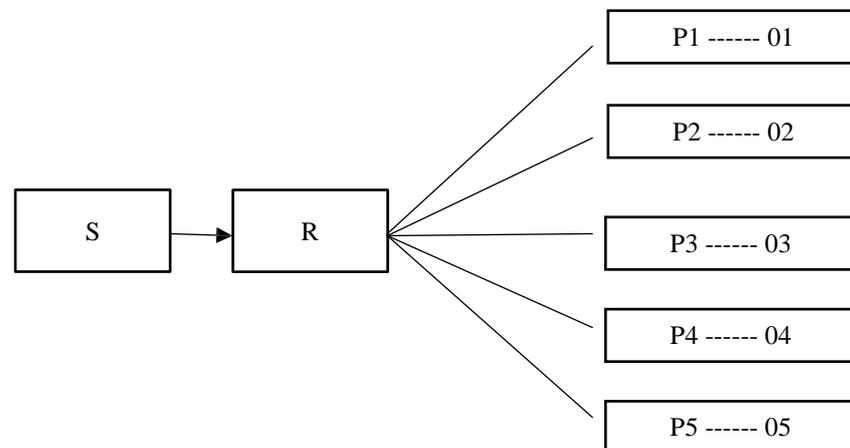
Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus galur *Sprague dawley* yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

- a. Kriteria Inklusi
  1. Tikus galur *Sprague dawley*.
  2. Memiliki berat 100-250 gram.
  3. Berusia 12-16 minggu.

4. Kesehatan umum baik (bergerak aktif, rambut tidak kusam, rontok, dan botak).
- b. Kriteria Eksklusi
1. Mati selama waktu penelitian.
  2. Adanya penurunan berat badan lebih dari 10% selama masa adaptasi di laboratorium.
  3. Tikus kurang sehat, penampakan rambut rontok, keluar eksudat dari hidung dan ruam pada kulit.

### 3.3.3 Cara Sampling

Penempatan tikus ke dalam 5 kelompok percobaan akan dilakukan secara acak atau randomisasi dengan perlakuan yang dapat dilihat pada gambar 5.



**Gambar 6.** Cara Sampling

Keterangan:

S = Sampel

R = Randomisasi

P = Perlakuan

O = *Observation*

P1 = Kontrol negatif sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar, tanpa pemberian ekstrak belimbing wuluh dan parasetamol.

P2 = Kontrol positif sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar dan parasetamol 180 mg, tanpa pemberian ekstrak belimbing wuluh.

P3 = Tikus dengan diet standar diberi parasetamol 180 mg, dengan pemberian ekstrak belimbing wuluh 0,4 g.

P4 = Tikus dengan diet standar diberi parasetamol 180 mg, dengan pemberian ekstrak belimbing wuluh 0,8 g.

P5 = Tikus dengan diet standar diberi parasetamol 180 mg, dengan pemberian ekstrak belimbing wuluh 1,6 g.

O1 = Kadar SGPT dan SGOT darah tikus dari kelompok kontrol negatif.

O2 = Kadar SGPT dan SGOT darah tikus kelompok kontrol positif, tikus dengan diet standar diberi parasetamol 180 mg, tanpa pemberian ekstrak belimbing wuluh.

O3 = Kadar SGPT dan SGOT darah tikus dari kelompok tikus dengan diet standar diberi parasetamol 180 mg, dengan pemberian ekstrak belimbing wuluh 0,4 g.

O4 = Kadar SGPT dan SGOT darah tikus dari kelompok tikus dengan diet standar diberi parasetamol 180 mg, dengan pemberian ekstrak belimbing wuluh 0,8 g.

O5 = Kadar SGPT dan SGOT darah tikus dari kelompok tikus dengan diet standar diberi parasetamol 180 mg, dengan pemberian ekstrak belimbing wuluh 1,6 g.

### 3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas:

Dosis ekstrak buah belimbing wuluh.

2. Variabel Terikat:

Kadar SGPT tikus galur *Sprague dawley*.

Kadar SGOT tikus galur *Sprague dawley*.

3. Variabel Terkendali

a. Galur tikus : *Sprague dawley*

b. Umur tikus : 12-16 minggu.

c. Berat badan tikus : 100-250 gram

### 3.5 Definisi Operasional

**Tabel 2.** Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekstrak Belimbing Wuluh	Zat yang dihasilkan secara kimiawi dari bahan mentah yaitu Belimbing Wuluh. Proses pembuatan ekstrak ini menggunakan metode maserasi/peredaman dan etanol sebagai pelarut.	Menimbang volume ekstrak yang akan digunakan.	Neraca Analitik	Dosis efektif ekstrak etanol belimbing wuluh adalah 0,8 g/kgBB.  Dosis ekstrak etanol belimbing wuluh masing-masing kelompok perlakuan: K(-)= 0 g K(+)= 0 g K1= 0,4 g K2= 0,8 g K3= 1,6 g	Numerik
Kadar SGPT	Enzim hati yang digunakan untuk menilai adanya kerusakan dihati	Darah tikus diambil 2-3 ml secara trunkardial, kemudian di sentrifugasi 10 menit dan serumnya diambil 100 µl dicampur 1 ml reagen SGPT.	<i>Spektrofotometer</i>	IU/L	Numerik
Kadar SGOT	Enzim hati yang digunakan untuk menilai adanya kerusakan dihati	Darah tikus diambil 2-3 ml secara trunkardial, kemudian di sentrifugasi 10 menit dan serumnya diambil 100 µl dicampur 1 ml reagen SGOT.	<i>Spektrofotometer</i>	IU/L	Numerik

### **3.6 Prosedur Penelitian**

#### **3.6.1 Metode Pembuatan Ekstrak Belimbing Wuluh**

Pembuatan ekstrak dilakukan di laboratorium Kimia Organik Fakultas MIPA Universitas Lampung. Proses pembuatan ekstrak ini menggunakan metode maserasi dan etanol sebagai pelarut. Maserasi adalah metode perendaman. Syarat dari metode ini adalah tersedianya waktu kontak yang cukup antara pelarut dan jaringan yang diekstraksi (Husnayain, Sukohar, Susantiningsih, 2014). Pembuatan ekstrak diawali dengan menyediakan buah belimbing wuluh. Masing-masing sampel tersebut dicuci bersih dan kemudian dikeringkan di dalam almari pengering, dibuat serbuk dengan menggunakan *blender* atau mesin penyerbuk. Etanol dengan kadar 96% ditambahkan untuk melakukan ekstraksi dari serbuk ini kemudian dilanjutkan dengan maserasi selama 24 jam. Setelah itu masuk ke tahap filtrasi sehingga diperoleh filtrat dan residu. Filtrat yang didapatkan akan diteruskan ke tahap evaporasi dengan *Rotatory evaporator* pada suhu 40°C sehingga akhirnya diperoleh ekstrak kering.

#### **3.6.2 Cara Perhitungan Dosis Ekstrak Buah Belimbing Wuluh**

Dosis efektif yang akan digunakan dalam penelitian ini berdasar pada penelitian yang dilakukan oleh Labibi (2015) adalah 0,8 g/kgBB. Dosis pertama ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L*) diambil dari setengah dosis efektif tikus, sedangkan dosis kedua diambil dari dosis efektif, dan dosis ketiga diambil dari hasil pengalihan dua kali dari dosis efektif.

- a. Dosis untuk tiap tikus pada kelompok perlakuan 1  
 $\frac{1}{2} \times 0,8 \text{ g/kgBB} = 0,4 \text{ g/kgBB}$
- b. Dosis untuk tiap tikus pada kelompok perlakuan 2  
 $1 \times 0,8 \text{ g/kgBB} = 0,8 \text{ g/kgBB}$
- c. Dosis untuk tiap tikus pada kelompok perlakuan 3  
 $2 \times 0,8 \text{ g/kgBB} = 1,6 \text{ g/kgBB}$

### **3.6.3 Prosedur Pemberian Dosis Parasetamol**

Dosis parasetamol yang dikaitkan dengan toksisitas adalah 150mg/kgBB/hari (Ghaffar dan Tadvi, 2014). Dosis parasetamol oral adalah 0,5 – 1 gram setiap 4-6 jam hingga maksimum 4 gram per hari (IAI, 2016). Dosis parasetamol yang akan digunakan untuk penelitian ini adalah 0,5 gram setiap 6 jam, sehingga jumlah dosis yang akan diberikan dalam satu hari adalah 2 gram.

Penentuan dosis yang diberikan pada perlakuan terhadap tikus berdasarkan hasil konversi dari manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus dengan berat badan 200 gram. Angka konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018. Sehingga, dosis parasetamol yang diberikan pada tikus dengan berat 200 gram adalah  $0,018 \times 2000 = 36 \text{ mg}$  atau sama dengan 180 mg/kgBB.

### **3.6.4 Prosedur Perlakuan pada Tikus**

- 1) Tikus sebanyak 25 ekor, dikelompokkan dalam 5 kelompok
- 2) Selama satu minggu setiap kelompok tikus diadaptasi sebelum diberi perlakuan
- 3) Mengukur berat badan tikus sebelum perlakuan

- 4) Melakukan perlakuan pada masing-masing kelompok sebagai berikut.
- a) Kelompok 1 sebagai kontrol negatif yang disebut K negatif atau K (-), diberikan aquades (minum) dan pakan standar selama 14 hari.
  - b) Kelompok 2 sebagai kontrol positif yang disebut K(+), diberikan aquades (minum) dan pakan standar ditambah parasetamol dosis 180 mg/kgBB selama 7 hari dimulai pada hari ke-8.
  - c) Kelompok 3 sebagai kelompok perlakuan I yang disebut K I, diberikan aquades (minum) dan pakan standar ditambah ekstrak belimbing wuluh dosis 0,4 g. Kemudian selang 2 jam kelompok K I diberikan induksi parasetamol dosis 180mg/kgBB. Masing-masing diberikan ekstrak belimbing wuluh peroral selama 14 hari dan parasetamol diberikan peroral selama 7 hari dimulai hari ke-8.
  - d) Kelompok 4 sebagai kelompok perlakuan II yang disebut K II, diberikan aquades (minum) dan pakan standar ditambah ekstrak belimbing wuluh dosis 0,8 g/kgBB. Kemudian selang 2 jam kelompok K II diberikan induksi parasetamol dosis 180 mg/kgBB. Masing-masing diberikan peroral selama 14 hari untuk ekstrak belimbing wuluh dan selama 7 hari dimulai hari ke-8 untuk parasetamol.

- e) Kelompok 5 sebagai kelompok perlakuan III yang disebut K III, diberikan akuades (minum) dan pakan standar ditambah ekstrak belimbing wuluh dosis 1,6 g/kgBB. Kemudian selang 2 jam kelompok K III diberikan induksi parasetamol dosis 180 mg/kgBB. Masing-masing diberikan peroral selama 14 hari untuk ekstrak belimbing wuluh dan selama 7 hari dimulai hari ke-8 untuk parasetamol.
- 5) Setelah 14 hari, perlakuan diberhentikan.
- 6) Lima tikus dari setiap kelompok diambil sampel darahnya dan dibawa ke laboratorium untuk memeriksa nilai ALT.

### **3.6.5 Pemeriksaan SGPT dan SGOT Tikus Galur *Sprague dawley***

1. Darah tikus diambil sebanyak 3 ml dengan metode pungsi transkardial setelah hari ke-15 pemberian ekstrak
2. Darah tikus dimasukkan ke dalam vacutainer Edta 3 ml tutup ungu
3. Vacutainer disentrifugasi selama 10 menit
4. Serum diambil menggunakan micropipet sebanyak 100  $\mu$ l dan dimasukkan ke dalam kuvet A
5. Reagen sebanyak 1 ml dimasukkan kedalam kuvet A dan biarkan selama 5 menit agar mengalami reaksi
6. Buat blanko yang diisi reagen saja pada kuvet B
7. Masukkan kuvet A dan B yang berisi blanko dan yang berisi sampel ke dalam spektrofotometer
8. Nilai absorbansinya pada menit ke 1,2, dan 3 dalam frekuensi 340 nm.  
(Rafika, 2005).

### 3.7 Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.7.1 Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data akan diubah dalam bentuk tabel, kemudian proses pengolahan data menggunakan software komputer yang terdiri dari beberapa langkah:

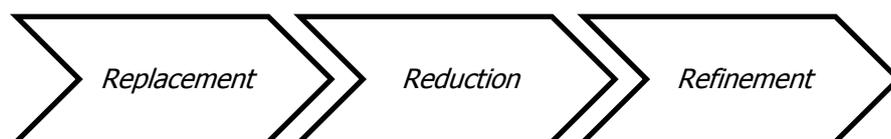
1. *Koding*, untuk mengkonversikan (menerjemahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian ke dalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
2. *Data entry*, memasukan data ke dalam program *software*.
3. *Verifikasi*, memasukan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukan ke dalam program *software*.
4. *Output*, hasil yang telah dianalisis oleh *software* komputer kemudian dicetak.

#### 3.7.2 Analisis Data

Data yang telah diperoleh akan dianalisis secara statistik dengan uji normalitas data (*Saphiro-Wilk*) karena jumlah sampel  $<50$  ( $p>0,05$ ) yang kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas yaitu uji *Levene*. Jika varians data terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji parametrik *OneWay Annova*. Namun apabila didapatkan distribusi data tidak normal maka digunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Hipotesis dianggap bermakna apabila nilai  $p<0,05$ . Jika pada uji *Annova* dihasilkan nilai  $p<0,05$  maka dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc LSD*, dan jika pada uji *Kruskal-Wallis* dihasilkan nilai  $p<0,05$  maka dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc Mann-Whitney*.

### 3.8 Etika Penelitian

*Ethical Clearance* penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung 5309/UN26.18/PP.05.02.00/2019. Prinsip etika dalam menggunakan hewan coba sebagai subjek penelitian harus memenuhi prinsip-prinsip, yaitu:



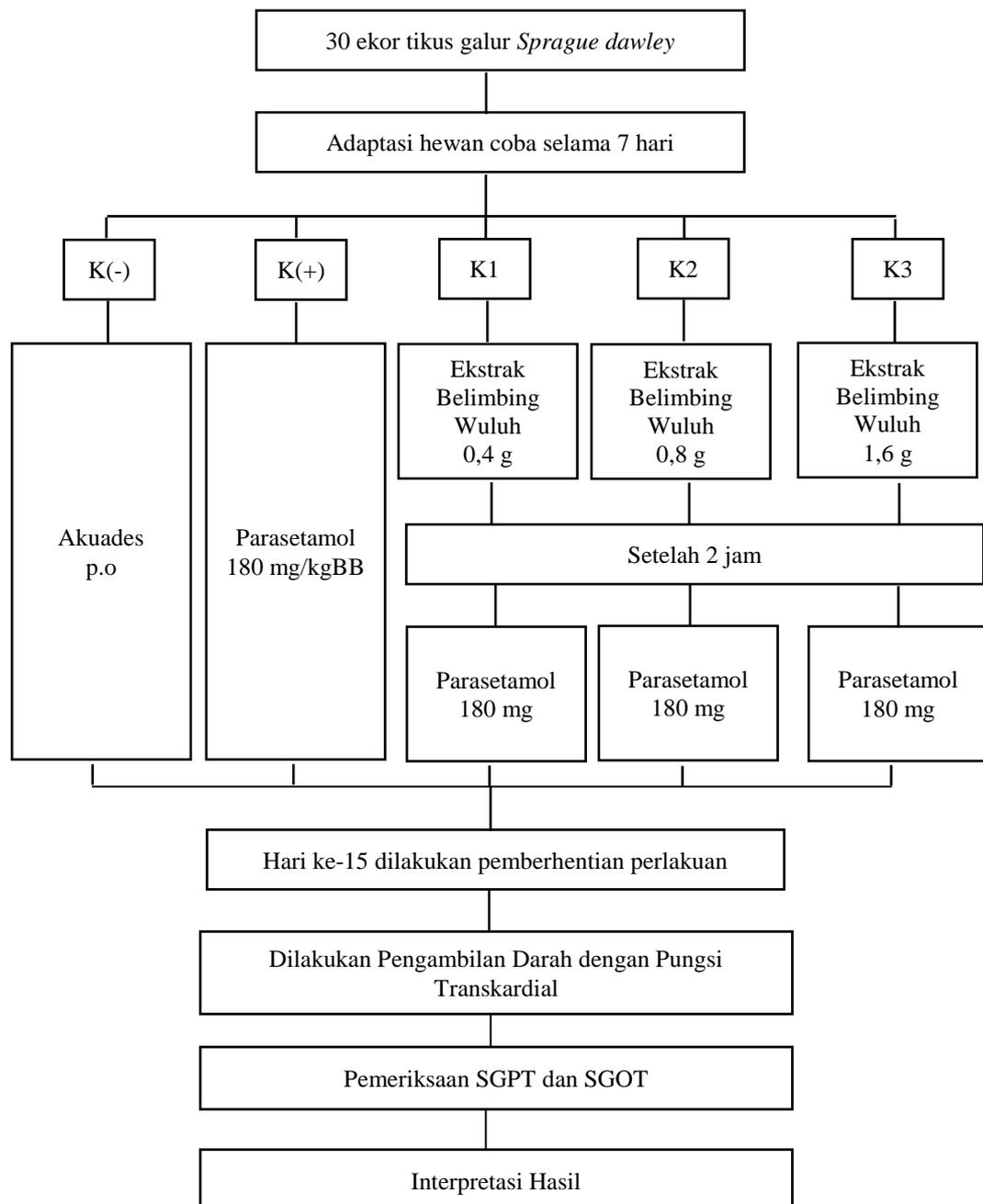
*Replacement* adalah keperluan memanfaatkan hewan coba sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun untuk literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan. Dalam hal ini, peneliti menggunakan hewan coba tikus galur *Sprague dawley* dan tidak digantikan dengan hewan coba lainnya.

*Reduction* diartikan sebagai pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. Dalam penelitian ini, peneliti menghitung jumlah minimum menggunakan rumus Frederer yaitu  $(n-1)(t-1) > 15$ , dengan n adalah jumlah hewan yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan.

*Refinement* adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi (*humane*), memelihara hewan dengan baik, tidak menyakiti hewan, serta meminimalisasi perlakuan yang menyakitkan sehingga menjamin kesejahteraan hewan coba sampai akhir penelitian. Pada dasarnya prinsip *refinement* berarti membebaskan hewan coba dari beberapa kondisi. Yang pertama adalah bebas dari

rasa lapar dan haus, dengan memberikan akses makanan dan air minum yang sesuai dengan jumlah yang memadai baik jumlah dan komposisi nutrisi untuk kesehatannya.

### 3.9 Alur Penelitian



**Gambar 7.** Alur Penelitian

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa :

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

#### **5.2 Saran**

Saran yang dapat diberikan peneliti dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut dengan jangka waktu lebih lama terkait pemberian ekstrak buah belimbing wuluh terhadap kadar SGOT dan SGPT hepar yang diinduksi dengan parasetamol.
2. Peneliti lain disarankan untuk mengatasi variabel pengganggu dengan cara meminimalisir tingkat stress dari hewan coba, dan memperhatikan kesehatan hewan coba saat pembelian dan selama penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alhassan AM, Ahmed QU. 2016. Averrhoa bilimbi Linn.: A Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. *Journal of Pharmacy and BioAllied Science*. 8(4):265–271.
- Andayani R, Maimunah, Lisawati Y. 2008. Penentuan aktivitas antioksidan, kadar fenolat total, dan likopen pada buah tomat (*Solanum lycopersicum L.*). *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 13(1):31-37.
- Asih IARA, Sudiarta IW, Suci AAW. 2015. Aktivitas Antioksidan Senyawa Golongan Flavonoid Ekstrak Etanol Daging Buah Terong Belanda (*Solanum betaceum Cav.*). *Jurnal Kimia*. 9(1):35–40.
- Blieden M, Paramore LC, Shah D and Ben-Joseph R. 2014. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 7(3):341–348.
- Cahyono JB dan Suharjo B. 2009. Hepatitis A. Edisi 1. Yogyakarta: Kanisius
- Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. 2012. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 12(11):1-8.
- Dedy S. 2008. Pengaruh Proteksi Vitamin C Terhadap Enzim Transaminase dan Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang di Papar Plumbum [Tesis]. Sumatra Utara: Universitas Sumatra Utara.
- Fahmi M, Fahrimal Y, Aliza D, Budiman H, Aisyah S, Hambal M. 2015. Gambaran histopatologi hati tikus (*rattus novergicus*) yang diinfeksi trypanosoma evansi setelah pemberian ekstrak kulit batang jaloh (*salix tetrasperma roxb*). *Jurnal Medika Veterania*. 9(2):141-45

- Fuhrman B, Aviram M. 2002. Polyphenols and flavonoids protect LDL against Atherogenic modifications. *Handbook of antioxidant*. 5(16), 309-342.
- Ghaffar UB, Tadvi NA. 2014. Paracetamol toxicity: a review. *J Cont Med A Dent*. 2(3):12-15.
- Gunawan, Gan S. 2009. *Farmakologi dan terapi edisi 5*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- Guyton AC, Hall JE. 2008. *Textbook of medical physiology edisi ke-12*. Singapore: Elsevier Saunders.
- Haki M. 2009. Efek Ekstrak Daun Talok (*Muntingia Calabura L.*) terhadap Aktivitas Enzim SGPT pada Mencit yang Diinduksi Karbon Tetraklorida. Skripsi. Universitas Sebelas Maret
- Hervidea R, Widiastuti E L, Nurcahyani E, Sutyarso, Susanto G N. 2018. Efek Ekstrak Metanol Makroalga Cokelat (*Sargassum sp.*), Merah (*Gracillaria sp.*) dan Taurin Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Benzo (  $\alpha$  ) Piren [ The Effect Of Methanolic Extract of Brown ( *Sargassum p*, 14(1), 123–131.
- Hidayat A. 2013. 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.
- Hikmah EN. 2014. Penggunaan Obat-obatan Penginduksi Penyakit Hati Terhadap Pasien Gangguan Fungsi Hati Di Rumah Sakit X Surakarta. Universitas Muhammadiyah Surakarta. 1: 2–7.
- Husnayain KI, Sukohar A, Susantiningsih T. 2014. The utilization of ethanol extract of the soursop leaves (*Annona muricata L.*) as breast cancer chemopreventive. *J Agromed Unila*. 1(1):72-6.
- IAI. 2016. *Informasi spesialite obat Indonesia volume 50*. Jakarta: PT ISFI Penerbitan.

- Ibrahim T, Agnihotri S dan Agnihotri AK. 2013. Paracetamol Toxicity- An Overview. *Emergency Medicine: Open Access*. 3(6).
- Indahsari NK. 2017. Histopatologi hepar tikus putih (*rattus novergicus*) yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik pasca pemberian ekstrak etanol daun kelor (*moringa oleifera*). *Jurnal Kimia Riset*. 2(2):123-30.
- Ismail R, Sugeng B, Thalut K. 2014. Jengkollic Acid Intoxication : An akut pediatrik in west sumatra. Vol 10 (2) : 112-115
- Jurnalis YD, Sayoeti Y, Moriska M. 2015. Kelainan hati akibat penggunaan antipiretik. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(3): 978-87.
- Kemenkes RI. 2017. Kepmenkes 187-2017 Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Labibi MH. 2015. Pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn.*) terhadap struktur histologis hepar mencit (*Mus musculus*) akibat paparan minyak jelantah [skripsi]. Surakarta:Universitas Sebelas Maret.
- Mardiana D. 2007. Uji Efektifitas Filtrat Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava L*) Terhadap gambaran kadar SGOT dan SGPT pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi dengan Karbon Tetraklorida (CCL<sub>4</sub>) [Tesis]. Malang : Universitas Muhammadiyah Malang
- Netter FH. 2011. Atlas of Human Anatomy Edisi ke-5. Philadelphia. PA: Saunders/Elsevier.
- Notoatmodjo S. 2010. Metodologi penelitian kesehatan. Jakara: Rineka Cipta.
- Nurzali E. 2013. Pengaruh pemberian boraks dosis bertingkat terhadap perubahan makroskopis dan mikroskopis hepar tikus wistar selama 4 minggu dan 2 minggu tanpa boraks [Skripsi]: Semarang: Universitas Diponegoro.
- Nuzula K. 2011. Efek Hepatoprotektif Jus Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Plasma Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Yang Diinduksi CCL<sub>4</sub>[skripsi]. Yogyakarta: Universitas

Muhammadiyah Yogyakarta.

- Orwa C. 2009. *Averrhoa bilimbi*, Agroforestry Database 4.0. [Online Article] [Diunduh pada 14 Mei 2018]. Tersedia pada: <http://www.worldagroforestry.org>.
- Pamanggih R. 2017. 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 Transaminase*) Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley [skripsi]: Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Pamudia T. 2012. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) Terhadap Kadar SGOT-SGPT Tikus Jantan *Wistar* Yang Diinduksi Minyak Goreng Curah Bekas Pakai[skripsi]. Jember: Universitas Jember.
- Pashaei R. 2016. Features of Apigenin, Luteolin, Hesperetin and Naringenin in Crop and Body. *Int J Food Sci Nutr Diet*. 5(6), 300-304.
- Pestalozi G. 2014. The effect of tempe extract on damage liver cells in white rat with paracetamol-induce. *Medula*. 2(4): 33-38.
- Rafika. 2005. Pengaruh Ekstrak Etanol dan Ekstrak Air Kulit Batang *Artocarpus champeden Spreng* Terhadap Kadar Enzim SGPT dan SGOT Mencit. *Jurnal Universitas Airlangga*. 5: 3
- Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. 2016. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 75:552-59.
- Ronald, Sacher R . 2004. Tinjauan Kilis Hasil Pemeriksaan Laboratorium Edisi ke-11. Jakarta: EGC.
- Sastroasmoro S, Ismael H. 2010. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto.
- Sherwood L. 2016. Fisiologi manusia dari sel ke sistem edisi 8. Jakarta: EGC.

- Soeksmanto A, Hapsari Y, Simanjuntak P. 2007. Kandungan Antioksidan pada Beberapa Bagian Tanaman Mahkota Dewa, *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl. (Thymeleceae). *Biodiversitas*, 8(2): 92–95.
- Suharyadi A. 2014. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi DMBA [skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Sukohar A, Pasya A V, Soleha T U, Sangging, P R A. 2017. The Effect of Kemuning Leaves ( *Murraya paniculata* ( L .) Jack ) Infusion on SGOT and SGPT Enzym Activities in Obese Patients, *10*(2), 953–958.
- Sulaiman HA, Lesmana LA, Noer HMS. 2007. Buku ajar ilmu penyakit hati edisi pertama. Jakarta: Jayaabadi.
- Supratanda FE. 2014. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap gambaran histopatologis sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley yang diinduksi dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) [skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Utami S, Hospitals S, Jeruk K. 2013. Drug-Induced Liver Injury ( DILI ) pada Penggunaan Propiltiourasil ( PTU ). *CKD-203*. 40(4): 278–281.
- Vasanthakumar KG, Swamy GK. 2015. Hepatoprotective Activity of Averrhoa bilimbi Fruit in Acetaminophen Induced Hepatotoxicity in Wistar Albino Rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 7(1): 535–540.
- Wardhani A. 2010. Pengaruh Pemberian Ekstrak Valerian terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar dan Kadar SGOT Tikus Wistar. Universitas Diponegoro
- Zakaria ZA, Zaiton H, Henie EFP, Mat jais AM, Zainuddin ENHE. 2007. In vitro antibacterial activity of Averrhoa bilimbi L. leaves and fruits extracts. *International Journal of Tropical Medicine*.