PERBANDINGAN EFEKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa)* DAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza)* PADA KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS (*Rattus norvegicus)* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

SKRIPSI

OLEH :

FADHILLA QUDSI RAMADHANI

1608260012

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2020

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa)* DAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza)* PADA KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS (*Rattus norvegicus)* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan sarjana kedokteran

OLEH :

FADHILLA QUDSI RAMADHANI

1608260012

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2020

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama	: Fadhilla Qudsi Ramadhani
NPM	: 1608260012
Judul Skripsi	: Perbandingan Efektivitas Hepatoprotektor Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella Sativa)* dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza)* pada Kadar SGOT dan SGPT Tikus (*Rattus Norvegicus)* yang diinduksi Parasetamol

Demikian pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 14 Februari 2020

Fadhilla Qudsi Ramadhani

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu@ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama	: Fadhilla Qudsi Ramadhani
NPM	: 1608260012
Judul Skripsi	: **Perbandingan Efektivitas Hepatoprotektor Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella Sativa)* dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza)* pada Kadar SGOT dan SGPT Tikus (*Rattus Norvegicus)* yang diinduksi Parasetamol**

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Des Suryani, M.Biomed)

Penguji 1

(dr.Siti Hajar, M.Ked(Clinpath), Sp.PK)

Penguji 2

(dr.Yenita, M.Biomed)

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

(Prof. dr. H. Gusbakti Rusip, M.Sc., PKK.,AIFM.,AIFO-K)
NIP/NIDN : 195708171990031002/0017085703

Ketua program studi Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed, AIFO-K)
NIDN: 0109048203

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 14 Februari 2020

KATA PENGANTAR

Assalamu‟alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata‟ala karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Gusbakti Rusip, M.Sc,. PKK., AIFM., AIFO-K selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Hendra Sutysna, M.Biomed., AIFO-K selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
3. dr. Des Suryani, M.Biomed selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
4. dr. Siti Hajar, M. Ked (Clinpath) Sp.PK dan dr. Yenita, M.Biomed yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan dua yang memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
5. Orangtua dan keluarga tercinta, Ayahanda Ir. Darmawan, Ibunda Hafniza Arief, S. Tr. Keb., Yulinar, Hanes Adiyat, Qathrunada Rifqah, dan Naomi Myisha yang telah memberikan doa, kasih sayang luar biasa dan dukungan material maupun moral.
6. Seluruh laboran dan staf pekerja di FK UMSU yang telah banyak membantu selama berlangsungnya penelitian.
7. Sejawat Vici Vitricia Melja, Nurhakiki Zahara, Arda Tilla, Chairunna Amalia, Kartika Handayani, M. Fahriza Winaldha Nasution, Mikhol dan seluruh angkatan 2016 yang telah banyak membantu dalam usaha

rqcmpcroleh dala yang sa3'n perluksn, s link wmhantu dan m fnbeffk A n dukungan dainm menyelesaikan sLripsi ini.

Akhir kata, saya hcrkaray Allah Suhhan»hu Wata’ata bcrkcnan mcmhak• segala kebaikan semua pihak yang tcbh mvmbunlu. Semuj;ji skrip>i ini rricinha+a manfaat bagi pcngcmbangan ilmu.

Mcdan, 14 I'cIxuari 2020

Menulis.

Fadhiilo Qudsi Rarnadhani

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Fadhilla Qudsi Ramadhani
NPM : 1608260012
Fakultas : Fakultas Kedokteran

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul : Perbandingan Efektivitas Hepatoprotektor Ekstrak Jintan Hitam *(Nigella Sativa)* dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza)*. Pada Kadar SGOT Dan SGPT Tikus (*Rattus Norvegicus)* yang diinduksi Parasetamol beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 14 Februari 2020

Yang menyatakan

(Fadhilla Qudsi Ramadhani)

ABSTRAK

Latar Belakang: Parasetamol digunakan untuk analgesik dan antipiretik, pemakaiannya yang berlebihan dapat merusak hepar. Herbal pencegah gangguan hepar adalah temulawak. Jintan hitam dapat meningkatkan antioksidan. **Tujuan:** membandingkan efektivitas ekstrak jintan hitam dan temulawak terhadap fungsi hepar tikus yang diinduksi parasetamol. **Metode:** Penelitian eksperimental laboratorik *posttest only with control group design.* Sebanyak 4 kelompok diberi perlakuan selama 7 hari. Uji kadar SGOT dan SGPT dilakukan. Analisis data menggunakan *one-way* ANOVA *post hoc Games-Howell.* **Hasil:** Kelompok K- dan K+ pada penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar SGOT SGPT. Terdapat pengaruh pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB pada fungsi hepar,tidak terdapat perbedaan dan pengaruh signifikan pemberian ekstrak jintan hitam dan temulawak dosis 500 mg/kgBB terhadap hepar tikus yang telah diinduksi parasetamol (p>0,05). **Kesimpulan:** Pemberian parasetamol memiliki pengaruh terhadap kerusakan hepar tikus. Serta tidak adanya perbedaan efek hepatoprotektor pada kelompok yang diberikan ekstrak jintan hitam dan temulawak pada tikus yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci : Ekstrak, hepar, jintan hitam, parasetamol, SGOT, SGPT, temulawak

ABSTRACT

Background**: Paracetamol is used for analgesics and antipyretics, its use can damage the liver. Herbs that prevent liver disorders are curcuma. Black cumin can increase antioxidants.* ***Objective: *This study aims to compare the effectiveness of black cumin extract and curcuma against the liver function of paracetamol-induced rats. Methods: A laboratory experimental study posttest only with control group design. A total of 4 groups were treated for 7 days. SGOT and SGPT levels were tested. Data analysis using one-way ANOVA post hoc Games-Howell.* ***Results:*** *K- and K+ groups in this study showed an increase in SGOT SGPT levels. There is an effect of giving a dose of paracetamol 500 mg/kgBB on liver damage, there is no differences and significant effect in the administration of black cumin extract and curcuma dose 500 mg/kgBB to the liver of rats that have been induced by paracetamol (p>0.05).* ***Conclusion:*** *Giving paracetamol has an influence on rat liver damage. And there was no difference in the effects of hepatoprotector in groups given black cumin extract and curcuma in paracetamol-induced rats.*

Keywords : Black cumin, curcuma, extract, liver, paracetamol, SGOT, SGPT

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS ii
HALAMAN PENGESAHAN iii
KATA PENGANTAR iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI v
ABSTRAK vii
DAFTAR ISI viii
DAFTAR TABEL xi
DAFTAR GAMBAR xii
DAFTAR LAMPIRAN xiii

BAB 1 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 4
1.4 Hipotesis 4
1.5 Manfaat Penelitian 4

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA 5
2.1 Hepar 5
2.1.1 Anatomi hepar 5

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

2.1.2 Fisiologi hepar 6
2.1.3 Fungsi Hepar 7
2.2 Parasetamol 7
2.2.1 Definisi parasetamol 7
2.2.2 Fungsi parasetamol 8
2.2.3 Farmakokinetik dan farmakodinamik parasetamol 8
2.2.4 Pengaruh parasetamol terhadap hepar 9
2.3 Jintan Hitam (*Nigella sativa*) 10
2.4 Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza)* 13
2.5 Ekstrak 15
2.6 Prinsip Spektrofotometer 17
2.7 SGOT dan SGPT 17
2.8 Kerangka Teori 20
2.9 Kerangka Konsep 21

BAB 3 METODE PENELITIAN 22
3.1 Rancangan Penelitian 22
3.2 Definisi Operasional 23
3.3 Tempat dan Waktu 25
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian 25
3.5 Prosedur Penelitian 26
3.5.1 Alat 26
3.5.2 Pengambilan Darah 27
3.5.3 Pemeriksaan SGOT dan SGPT serum 27
3.5.4 Bahan 27

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

3.5.5 Persiapan hewan coba 30
3.6 Teknik Pengumpulan Data..... 34
3.7 Analisis Data..... 34
3.8 Alur Penelitian 35

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN 36
4.1 Hasil Penelitian 36
4.1.1 Analisis Data 38
4.2 Pembahasan..... 40

BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN 45
5.1 Kesimpulan 45
5.2 Saran 45

DAFTAR PUSTAKA 46
LAMPIRAN 49

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 3.1 Definisi Operasional.....23
Tabel 3.2 Analisis SGOT Serum.....32
Tabel 3.3 Analisis SGPT Serum 33
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam Kualitatif.....37
Tabel 4.2 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Temulawak Kualitatif 37
Tabel 4.3 Rerata Kadar SGOT dan SGPT pada Kelompok Perlakuan 38
Tabel 4.4 Hasil Uji *Games-Howell* kadar SGOT Semua Kelompok 39
Tabel 4.5 Hasil Uji *Games-Howell* kadar SGPT Semua Kelompok.....40

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 Anatomi Hepar 5
Gambar 2.2 (A) Tumbuhan *N. sativa*, (B) Bunga, (C) Kapsul Buah, (D) Biji.....12
Gambar 2.3 Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). 14
Gambar 2.4 Kerangka Teori.....20
Gambar 2.5 Kerangka Konsep 21
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....35

Halaman

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian.....49
Lampiran 2. *Ethical Clereance* 50
Lampiran 3. Uji Fitokimia.....51
Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT.....52
Lampiran 5. Dokumentasi 54
Lampiran 6. Proses Data SPSS 57
Lampiran 7. Daftar Riwayat Hidup.....60
Lampiran 8. Artikel Publikasi 62

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parasetamol (*acetaminophen,* APAP, *N-acetyl-p-aminophenol*) adalah obat yang paling banyak digunakan untuk analgesik dan antipiretik sejak bertahun-tahun lalu diseluruh dunia.[1] Obat ini dijual bebas di apotik dalam bentuk formulasi tunggal ataupun dikombinasi dengan obat lain seperti opioid.[2] Meningkatnya penggunaan obat parasetamol saat ini bersamaan dengan prevalensi osteoartritis yang juga semakin bertambah. Selain itu, parasetamol juga sering diberikan sendiri oleh orang tua pada anak yang sedang demam, dalam penggunaan obat ini terjadi frekuensi penggunaan anti piretik sudah benar, tetapi dosis tidak tepat karena tidak menggunakan sendok takar yang dianjurkan.[3] Penggunaan parasetamol dengan dosis yang salah sebagai antipiretik ini dapat membentuk senyawa NAPQI (*N-asetil-p-benzokuinon*) yang berasal dari hasil metabolisme parasetamol yang tidak dapat berkaitan dengan reseptor sehingga dapat menyebabkan radikal bebas dan bersifat toksik pada hepar maka langkah-langkah antisipasi terhadap timbulnya efek samping sangat di perlukan.[4]

Tumbuhan yang menjanjikan efek hepatoprotektif adalah jintan hitam (*Habbatussauda, Nigella sativa)* disingkat NS. Pada penelitian terdahulu jintan hitam memberikan efek hipoglikemi karena mengandung *thymoquinone* serta asam lemak tak jenuh. *Thymoquinone* merupakan antioksidan yang terdapat dalam ekstrak yang diharapkan pula dapat memberikan efek hepatoprotektor.[5] Selain itu jintan hitam juga merupakan herbal yang disunahkan oleh Rasulullah“ Dari Aisyah r.a bahwasanya ia mendengar Nabi Muhammad SAW besabda,

„Sesungguhnya *Habbatussauda* ini merupakan obat bagi setiap penyakit, kecuali *saam*" Aku bertanya, „Apakah *saam* itu?" Beliau menjawab, „Kematian."" (HR. Bukhari).[6]

Dosis ekstrak jintan hitam yang digunakan antar peneliti masih berbeda-beda antara lain 900 mg/kg,[7] 250 mg/kg,[4] 100 mg/kg,[7] yang mungkin juga disebabkan berbedanya zat yang menginduksi kerusakan hepar yang digunakan yaitu parasetamol 250 mg/kg selama 10 hari,[8] 150 mg/kg selama 14 hari,[9] 300 mg/kg selama 14 hari,[9] dan 500 mg/kg selama 7 hari.[10]

Selain jintan hitam, temulawak (*Curcuma xanthorrhiza)*, disingkat CX juga telah digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan tradisional untuk mengobati beberapa penyakit serupa seperti gangguan hati, dan juga beberapa penyakit lain seperti hepatitis dan diabetes. temulawak telah banyak dikonsumsi sebagai suplemen makanan dan "jamu" di masyarakat Indonesia. Karenanya, temulawak dieksplorasi lebih lanjut untuk potensinya sebagai makanan fungsional untuk penyakit terkait hati.[11] Manfaat temulawak dapat ditemukan melalui bukti empiris pada BPOM melalui pengujian yang telah dilakukan secara in vitro, pengujian praklinis kepada binatang dan uji klinis terhadap manusia.[12] Pada sebuah penelitian yang dilakukan pada sel HepG2215 manusia, dinyatakan bahwa temulawak memiliki efek anti-virus hepatitis bergantung pada dosis *curcumin.*[13] Selain itu, dijumpai bahwa kurkumin memiliki efek sebagai antioksidan mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa proinflamasi sehingga dapat disimpulkan bahwa curcumin dapat dijadikan alternatif lain sebagai hepatoprotektor.[14] Uji preklinik

pada tikus temulawak selama 7 hari dengan dosis 500 mg/kg, dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT, ASP, dan ALP.[11] Pada penelitian lain, menyatakan pemberian temulawak 1600 mg/kgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi parasetamol, dapat mengurangi kerusakan sel ginjal tikus.[15]

Dengan adanya perbedaan dosis pada hasil preklinik dan klinik ini kami mengambil kesimpulan dosis yang telah terbukti sebagai hepatoprotektor pada manusia adalah 500 mg/kgBB. Maka inilah yang dianggap dosis untuk temulawak sebagai hepatoprotektor.

Pengaruh hepatoprotektor jintan hitam dan temulawak telah banyak diteliti, namun dari hasil penelusuran yang penulis cari, belum ada yang meneliti perbandingan jintan hitam dan temulawak sebagai hepatoprotektor, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana perbandingan efek hepatoprotektor kedua herbal ini untuk melihat manakah yang lebih baik potensinya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan efektivitas ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa)* dan temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza)* sebagai hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi parasetamol dinilai dari kadar SGOT dan SGPT.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari perbandingan efektifitas hepatoprotektor ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa)* dan temulawak (*Curcuma*

Xanthorrhiza) yang diukur secara biokimiawi kadar SGOT SGPT sebagai marker kerusakan hepar.

1.3.2 Tujuan khusus

Mengetahui perbandingan efektivitas ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa)* dan temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza)* sebagai hepatoprotektor yang dinilai melalui penurunan SGOT SGPT serum tikus yang telah diinduksi parasetamol.

1.4 Hipotesis

Ada perbedaan efektivitas ekstrak jintan hitam dengan temulawak sebagai hepatoprotektor dalam menurunkan kadar SGOT SGPT tikus yang diinduksi parasetamol.

1.5 Manfaat Penelitian

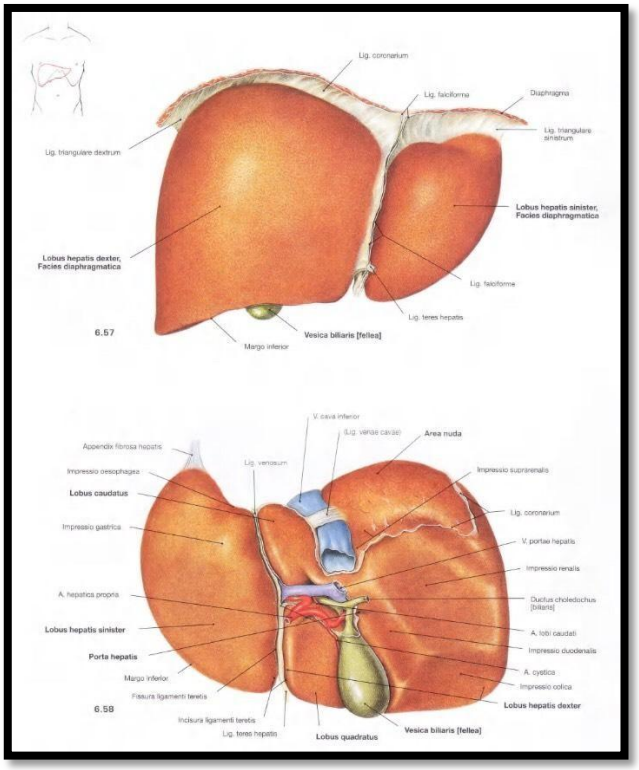
Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan mengenai pengaruh jintan hitam terhadap fungsi hepar tikus yang diinduksi parasetamol. Selain itu, penelitian ini juga dapat menjadi acuan bagi peneliti lain untuk menjadikan jintan hitam sebagai kandidat obat hepatoprotektif yang baru.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepar

2.1.1 Anatomi hepar

Salah satu organ terbesar pada regio abdomen adalah hepar. Hepar berada di bawah diafragma. Sebagian besar organ ini terletak di epigastrium kanan. Hepar merupakan organ yang lunak dengan berat 1200-1800 gram atau 2% - 3% rata-rata dari berat badan.[16]



Gambar 2.1 Anatomi Hepar.[17]

Hati terbungkus dalam kapsul tipis yang tidak elastis dan sebagian tertutupi oleh lapisan peritoneum. Lipatan peritoneum membentuk ligamen penunjang yang melekatkan hati pada permukaan inferior diafragma.[18]

Hepar terbagi atas 2 lobus, yaitu lobus dextra dan lobus sinistra yang dipisahkan oleh ligamentum falciformis disebelah ventral. Lobus dextra lebih besar dan terbagi atas dua lobus: lobus quardatus di ventral dan lobus qaudatus di dorsal. Permukaan hepar yang melekat pada diafragma yang dikenal dengan *facies diafragmatica*. Hepar memiliki permukaan lebih cembung. *Lobus hepatis sinistra* berukuran lebih kecil dan terletak di epigastrium kiri hingga *linea midclavicularis sinistra* di *anterior gaster*.[17]

2.1.2 Fisiologi hepar

Hepar adalah organ pencernaan dan kelenjar terbesar dalam tubuh dan tersusun atas sel-sel hepar (hepatosit), sintesis dan ekskresi empedu dilakukan oleh hepatosit yang menjalankan fungsinya sebagai kelenjar eksokrin.[19] *Vena porta* masuk dan membawa darah dari lambung, limpa, pankreas, usus halus, dan usus besar.

Arteri hepatika masuk dan membawa darah arteri. Arteri ini merupakan cabang dari arteri seliaka, yang merupakan cabang dari aorta abdomen. Arteri hepatika dan vena porta membawa darah ke hati. Aliran balik bergantung pada banyaknya vena hepatika yang meninggalkan permukaan posterior dan dengan segera masuk ke vena kava inferior tepat dibawah diafragma yang dipersarafi oleh *serat saraf simpatik* dan *parasimpatik. Duktus hepatika* kanan dan kiri keluar, membawa empedu dari hati ke kandung empedu. Pembuluh limfe meninggalkan hati, lalu mengalirkan sebagian limfe ke nodus di abdomen dan sebagian nodus torasik.

2.1.3 Fungsi Hepar

a. Metabolisme lemak

Cadangan lemak dapat diubah menjadi suatu bentuk energi yang dapat digunakan jaringan.[18]

b. Metabolisme protein

Terdiri dari 3 proses, yaitu :

1. *Deaminasi*

   Proses ini terbagi atas beberapa proses untuk menyingkirkan bagian nitrogen dari asam amino yang tidak diperlukan untuk membentuk protein baru, pemecahan asam nukleat menjadi asam urat.[18]

2. *Transaminasi*

   Merupakan penyingkiran bagian nitrogen asam amino dan melekatkan asam amino pada molekul karbohidrat untuk membentuk asam amino non-esensial.[18]

3. *Sintesis protein plasma*

   Sebagian besar faktor pembekuan darah dari asam amino.[18]

2.2 Parasetamol

2.2.1 Definisi parasetamol

Dosis terapetik parasetamol adalah 10-15 mg/kgBB per dosis pada anak-anak dan bisa mencapai 1.000 mg pada orang dewasa, diberikan pada interval 4-6 jam. Dosis maksimum yang direkomendasikan adalah 80 mg/kgBB pada anak-anak dan 4g pada dewasa. Jumlah dosis toksik minimum dalam dosis per oral per kali beri adalah lebih dari 150 mg/kgBB umumnya pada anak anak, lebih dari 200

mg/kgBB pada anak berumur 1-6 tahun, dan lebih dari 7,5-10 gram pada dewasa.[20]

2.2.2 Fungsi parasetamol

Parasetamol dikenal juga sebagai acetaminophen (APAP, *N-acetyl-p-aminophenol*), adalah obat yang paling banyak digunakan untuk analgesik dan antipiretik sejak bertahun-tahun lalu diseluruh dunia.[1]

2.2.3 Farmakokinetik dan farmakodinamik parasetamol

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tinggi dalam plasma dicapai dalam waktu setengah jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Dalam plasma 25 % parasetamol terikat protein plasma dan sebagian dimetabolisme enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikonjugasikan dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam 12 sulfat. Pada dosis terapi, 5-15% parasetamol biasanya akan diubah oleh sitokrom P450 menjadi metabolit yang sangat reaktif, N-asetil-p-benzoquinoneimine (NAPQI). Biasanya NAPQI secara cepat didetoksifikasi oleh cadangan glutation sel. Glutation dalam bentuk pereduksi aktifnya mengandung gugus sulfinil yang akan berikatan dengan NAPQI. Reaksi tersebut menghasilkan pembentukan konjugat sistein dan asam merkapturat yang akan diekskresikan dalam urin. Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutation. Deplesi glutation mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara kovalen dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi

mitokondria juga akan menghasilkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS) yaitu superoksida / O2 dan Reaktif Nitrogen Spesies (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya oksidatif. Stress oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas. Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran plasma, disintegrasi, dan masuknya sel-sel radang. Pada dosis terapi, parasetamol dimetabolisme di hepar menjadi metabolit yang sangat reaktif yaitu *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang memerlukan GSH untuk menjadi metabolit yang tidak toksik. Parasetamol melalui glucuronidasi dan sulfasi akan diubah menjadi metabolit yang tidak toksik dan dieksresikan melalui urin.[20]

2.2.4 Pengaruh parasetamol terhadap hepar

Biasanya dalam dosis kecil, NAPQI akan dikonversi ke elemen tidak beracun sementara pada dosis besar dapat menghasilkan senyawa elektrofilik reaktif NAPQI yang seharusnya di detoksikasi oleh konjugasinya bersama *gluthathione* (GSH) tetapi pada keadaan overdosis parasetamol, GSH tereduksi dan mengalami deplesi. Di waktu yang bersamaan terjadilah kerusakan membran sel hati (hepatosit) yang biasa disebut necrosis akan menyebabkan dibebaskannya suatu komponen biokimia yaitu enzim *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) atau *Aspartat Aminotransferase* (AST) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*(SGPT) atau *Alanine Amino Transferase* (ALT) ke sirkulasi darah yang akan menyebabkan aktivitas enzim tersebut didalam darah akan meningkat. Walaupun level SGOT dan SGPT serum akan meningkat pada banyak penyakit yang berkaitan dengan integritas dari sel-sel hati, tetapi

SGPT adalah enzim yang lebih spesifik untuk penyakit pada hati. Elevasi aktivitas SGPT serum juga ditemukan pada kondisi-kondisi lain selain penyakit parenkim hati meskipun jarang.[2]

2.3 Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

Jintan hitam *(Habbatussauda,N. sativa*) disingkat NS. merupakan tanaman obat aromatik semusim yang umumnya tumbuh di daerah mediteranean dibawah suhu 20°C.[21] Indonesia yang beriklim tropis umumnya mempunyai suhu, kelembaban, dan curah hujan yang lebih tinggi dengan keasaman tanah yang rendah, sehingga tanaman jintan hitam memerlukan adaptasi di lingkungan tumbuh yang baru.[22] Telah dilakukan penelitian terhadap pertumbuhan dan produksi jintan hitam di tiga ketinggian wilayah tropika Indonesia pada bulan Juni sampai Oktober tahun 2015. Hasil penelitian yang telah lakukan memperlihatkan jintan hitam dapat tumbuh dan berproduksi di dataran rendah dan menengah tropika Indonesia.[21] Untuk mendapatkan jintan hitam di Indonesia telah banyak produk yang dijual dalam bentuk serbuk dan minyak yang dikemas dalam kapsul.[22]

Jintan hitam memiliki khasiat antioksidan yang kuat dengan peran memblok deplesi GSH yang disebabkan hepatotoksisitas parasetamol.[4] Ekstrak jintan hitam telah dilakukan penelitiannya sejak lama, hingga saat ini telah berkembang isolasi zat aktif *thymoquinone* nanopartikel jintan hitam yang memberikan efek terapetik sebagai antidiabetik, anti kanker, antihipertensi, anti inflamasi, serta bronkodilator.[23,24]

Kedudukan tanaman jintan hitam dalam sistematika tumbuhan (toksonomi) dapat diklasifikasikan yaitu:

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Superdivision : Spermatophyta

Phylum : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Order : Ranunculales

Family : Ranunculaceae

Genus : *Nigella*

Species : *Nigella sativa*

Fitokimia adalah senyawa kimia yang sering disebut sebagai metabolit sekunder. Dua puluh delapan senyawa fitokimia bioaktif diidentifikasi dalam ekstrak metanol dari jintan hitam. Analisis kromatografi gas-spektrometri massa (GC-MS) dari NS mengungkapkan keberadaan ß-Pinene, D-Glukosa, 6-O-α-Dgalactopyranosyl, O-Cymene, DL-Arabinose,Trans-4-metoksi thujane, 2-Propil-tetrahidropiran-3-ol,Terpinen-4-ol, α-D-Glucopyranoside, O-α-Dglucopyranosyl-(1.fwdarw.3) -ß-D-fruc, Thymoquinone, 2-Isopropylidene-5-methylhex-4-enal, Limonen-6-ol, pivalate, Longifolene, 2- (4-Nitrobutyryl) cyclooctanone, ß-Bisabolene, 1,1-Diphenyl-4-phenylthiobut-3-en-1-ol, Phenol, 4-methoxy-2,3,6-trimethyl, Pyrrolidin-2-one-3ß- (asam propanoat, metil ester), 5-methylene-4α, Cholestan-3-ol, 2-methylene -, (3ß, 5α), l - (+) - Asam askorbat 2,6-dihexadecanoate, 9, 12-Asam octadecadienoic (Z, Z)-, metil ester, 1-

Heptatriacotanol, 10,13 Eicosadienoic acid, metil ester, E, E, Z-1,3,12-Nonadecatriene-5,14-diol, 9-Octadecenamide, (Z), 2H-Benzo [f] oxireno [2,3-E] benzofuran8 (9H) -one, 9 - [2- (dimethylar, Phthalic acid, decyloct-3-yl ester, 1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis (8-methylnonyl) ester dan Stiqmasterol.[25]

Penelitian sebelumnya telah mengungkapkan bahwa ekstrak NS dapat mencegah tereduksinya *glutathione* sehingga tidak terjadi necrosis sel-sel hepar,hal ini dilihat dari level serum enzim hepar, SGOT, SGPT, serta GSH.[4] Pemberian ekstrak biasanya dengan dosis cukup besar 100-900mg/kgBB.[7] Kemungkinan zat aktif yang berperan dalam hepatoprotektor ini adalah *Thymoquinone*.[4] Namun pembuktian isolasi *Thymoquinone* sebagai hepatoprotektor sampai saat ini belum ada penelitiannya.

Gambar 2.2.(A) Tumbuhan *N. sativa*, (B) Bunga, (C) Kapsul Buah, (D) Biji[24]

2.4 Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza)*

Temulawak yang memiliki nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza*, disingkat CX. Secara ilmiah, taksonomi tanaman temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) adalah sebagai berikut:[26]

Kingdom: Plantae

Divisi: Spermatophyta

Sub Divisi: Angiospermae

Kelas: Monocotyledonae

Ordo: Zingiberales

Famili: Zingiberaceae

Genus: Curcuma

Species: Curcuma xanthorrhiza Roxb

Curcuma xanthorrhiza adalah tanaman asli yang tumbuh di Indonesia dan sumber dayanya sangat berlimpah di Madura, terutama di Bangkalan. Bangkalan adalah kabupaten yang terkenal dengan kekayaan tanamannya yang dapat berfungsi sebagai pengobatan alternatif. Tanaman ini dapat tumbuh dengan baik dan beradaptasi di tempat terbuka atau di bawah naungan pohon hingga tingkat naungan 40%.[27] Temulawak memiliki beberapa bagian yaitu batang, daun, bunga, dan akar. Akar pada temulawak yang dimaksud adalah rimpang yang berkhasiat sebagai obat. Rimpang tertanam di tanah, berbentuk silinder dengan pusat berwarna kuning tua dan kulit berwarna kuning muda berdiameter sekitar 6 cm. Rimpang memiliki dua bagian yaitu, rimpang cabang dan rimpang induk (empu).

Rimpang cabang keluar dari rimpang induk yang lebih besar jumlahnya 3-7 buah.[26]

Curcuma xanthorrhiza

Gambar 2.3 Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*).[28]

Kandungan kimiawi temulawak dapat dibedakan dari fraksi pati yang merupakan fraksi terbesar, (dalam bentuk bubuk putih kekuningan, fraksi *curcuminoid* merupakan komponen berwarna kuning hingga kemerahan pada rimpang temulawak dan fraksi minyak atsiri merupakan komponen yang terdiri dari senyawa turunan *monoterpenes dan sesquiterpenes*. *Curcumin* adalah sebagian kecil dari *curcuminoids*, yang memiliki aktivitas biologis spektrum luas. *Curcumin* dalam temulawak dapat berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antihiperkolesterol.[27]

Didalam temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) juga terdapat zat bernama *xanthorrhizol* merupakan suatu zat aktif yang diisolasi dari minyak atsiri temulawak dan tidak dijumpai pada kurkuma lain. *Xanthorrhizol* ini pada

penelitian sebelumnya memiliki efek protektif pada ginjal. Sedangkan kurkumin merupakan zat aktif sebagai antioksidan yang fungsinya adalah menangkal radikal bebas dan mencegah terjadinya stres oksidatif.[26] Hal ini dibuktikan oleh penelitian sebelumnya, kerusakan ginjal karena parasetamol akibat konversi obat tersebut dengan NAPQI yang reaktif dan toksik menyebabkan kerusakan tubular dapat diperbaiki oleh pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dosis 500 mg/kgBB.[15]

2.5 Ekstrak

Ekstraksi merupakan suatu proses penarikan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan dengan menggunakan penyari tertentu. Terdapat beberapa macam metode ekstraksi, diantaranya adalah maserasi, perkolasi dan sokletasi.[29]

Ekstraksi dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu:

a. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya.[29]

b. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umum dilakukan pada temperatur ruangan. Prosesnya terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetasan/penampungan ekstrak), terus-menerus sampai diperoleh perkolat yang jumlahnya 1 - 5 kali jumlah bahan.[29]

c. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3 - 5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna.[29]

d. Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.[29]

e. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan adanya pengadukan kontinu pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan (kamar), yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40 – 50^{o}C.[29]

f. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih), temperatur terukur pada suhu 96 - 98^{o}C selama waktu tertentu (15 - 20 menit).[29]

g. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama (≥ 30 menit) dan temperatur sampai titik didih air.[29]

2.6 Prinsip Spektrofotometer

Spektrofotometer mengukur jumlah relatif cahaya dari panjang gelombang berbeda yang diserap dan diteruskan oleh larutan pigmen. Di dalam spektrofotometer, cahaya putih dipisahkan menjadi sejumlah warna (panjang gelombang) oleh prisma. Kemudian, satu demi satu, warna cahaya yang berbeda itu dilewatkan melalui sampel. Cahaya yang diteruskan menabrak tabung fotolistrik, yang mengubah energi cahaya menjadi listrik, dan arus listriknya diukur dengan suatu alat ukur. Setiap kali panjang gelombang cahaya berubah, alat ukur akan mengindikasikan fraksi cahaya yang diserap. Grafik yang menyajikan profil penyerapan (absorpsi) pada panjang gelombang yang berbeda disebut spektrum absorpsi.[30]

2.7 SGOT dan SGPT

Enzim yang dapat memicu reaksi kimia yang terdapat didalam tubuh diproduksi di hati dan normalnya terdapat pada sel hepatosit. SGPT terdapat dalam sitoplasma pada kerusakan sitoplasma pada kerusakan sitoplasma sel hati,

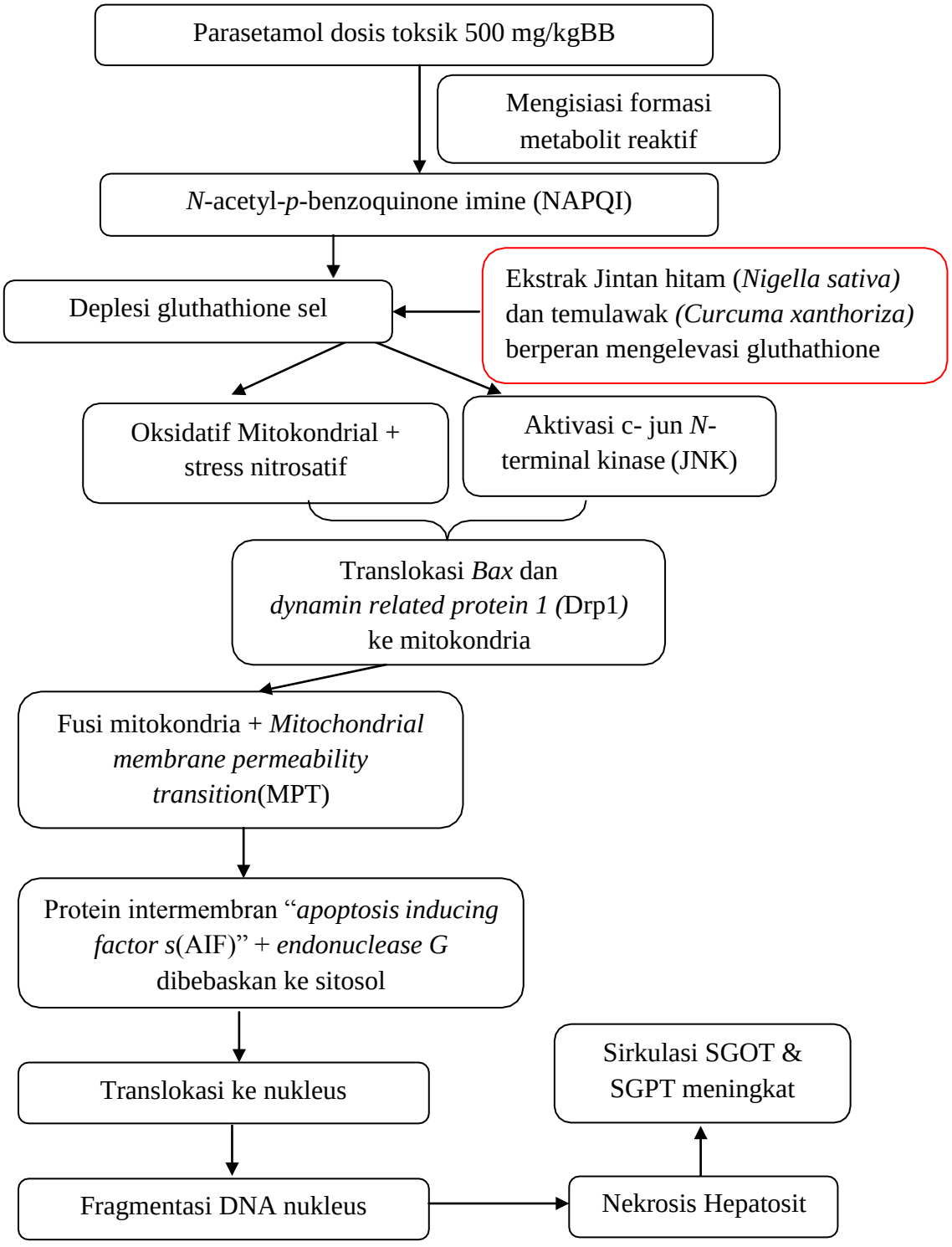
enzim-enzim ini akan meningkat. SGOT ditemukan dalam mitokondria dan sitoplasma, kadarnya akan meningkat pada kerusakan mitokondria sel hati.[31] Jika sel hepar terjadi kerusakan maka produk sel yang rusak masuk ke dalam aliran darah sehingga terjadinya peningkatan enzim hati pada pemeriksaan darah. Enzim yang dapat di ukur untuk mengetahui fungsi hati yaitu *transaminase, alkalin fosfatase, gamma glutamiltranspeptidase, sorbitol dehidrogenase, glutamate dehidrogenase,* dan *laktat dehidrogenase*.[32]

Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) merupakan biomarker utama yang sering digunakan untuk mengetahui hepatotoksisitas. SGPT merupakan enzim hati yang berperan dalam metabolisme asam amino dan gluconeogenesis. Enzim ini mengkatalis transfer reduksi kelompok amino dari alanin menjadi *alfa-ketoglutarat* yang menghasilkan glutamat dan piruvat. Kadar normal dari SGPT adalah 5-50 U/L. Peningkatan kadar enzim ini terjadi jika adanya kerusakan hepatosit.[32]

Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) adalah enzim hati yang membantu dalam produksi protein. SGOT mengkatalisis transfer reduksi kelompok amino dari aspartat menjadi *alfa-ketoglutarat* untuk menghasilkan *oksaloasetat* dan glutamat. SGOT selain ditemukan di hati juga ditemukan pada organ lain seperti jantung, otot, otak dan ginjal. Kerusakan pada jaringan yang terjadi pada organ-organ tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar SGOT dalam darah. Kadar normal dari SGOT adalah 45,7 – 80,8 U/L. SGOT dapat dijadikan biomarker untuk nekrosis pada sel hepatosit, namun SGOT merupakan enzim yang kurang spesifik karena terdapat pada organ-organ lain seperti otak,

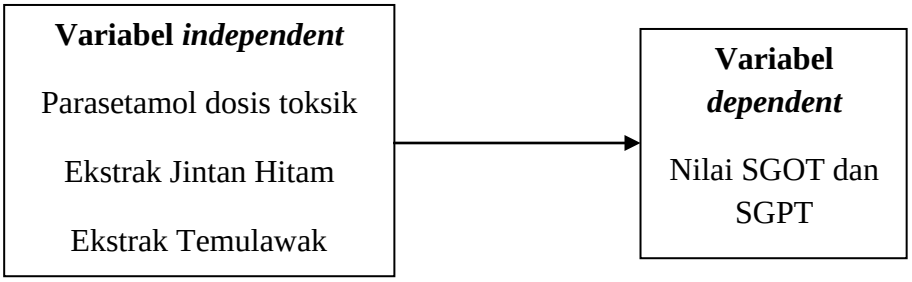
jantung, dan ginjal. Rasio perbandingkan antara SGOT dan SGPT dapat dijadikan untuk membedakan kerusakan pada hati dengan kerusakan pada organ lain.[32] Selain itu terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kenaikan kadar SGOT dan SGPT yaitu penggunaan obat-obatan, kelelahan yang disebabkan aktivitas fisik, dan penyakit komorbid seperti infeksi virus hepatitis dan *hepatitis alcoholic*.[32]

2.8 Kerangka Teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan rancangan penelitian eksperimen dengan desain *post test only group desain* dengan menggunakan hewan coba tikus (*Rattus novergicus*) dibagi menjadi 4 kelompok yaitu satu kelompok kontrol negatif (K-), satu kontrol positif (K+), dua kelompok perlakuan (P1, P2).

K- : *Aquadest*

K+ : Parasetamol 500 mg/kgBB

P1 : Ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB + parasetamol 500 mg/kgBB

P2 : Ekstrak temulawak 500 mg/kgBB + parasetamol 500 mg/kgBB

3.2 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat ukur	Skala ukur	Hasil
		Independent		
Parasetamol murni (kontrol positif)	Parasetamol (acetaminophen (APAP, *N-acetyl-p-aminophenol*) yang dibeli dari *supplier*.	Timbangan digital	Numerik	Dosis 500 mg/kgBB sesuai penelitian.[10]
Ekstrak Jintan hitam *Nigella sativa* Ekstrak	Jintan hitam yang dibeli dengan bentuk ekstrak dalam kapsul yang sudah teregistrasi BPOM	Timbangan digital	Numerik	Dosis 500 mg/kgBB[4].
Temulawak *Curcuma xanthorrhiza*	Temulawak yang dibeli dari apotek dalam bentuk ekstrak dalam kapsul yang sudah teregistrasi BPOM	Timbangan digital	Numerik	Dosis 500 mg/kgBB[15]

Aquadest (Kontrol positif)	*Aquadest* merupakan air murni hasil destilasi	Gelas ukur	Numerik	3 cc
		Dependent		
Serum glutamate piruvaet transaminase (SGPT)	SGPT serum dari kelompok K- dibandingkan dengan kelompok K+, P1, P2	Spektro-fotometer	Ordinal	Rerata kadar SGPT .
Serum glutamateoks aloasetat transaminase (SGOT)	SGOT serum dari kelompok K- dibandingkan dengan kelompok K+, P1, P2	Spektro-fotometer	Ordinal	Rerata Kadar SGOT .

3.3 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium UPHL, Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medan dan Laboratorium Kesehatan Daerah Jl. William Iskandar Pasar V Barat I No. 4. Penelitian ini akan dilakukan pada bulan September sampai Desember tahun 2019.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Pengambilan sampel dilakukan menggunakan rumus *Federer*.[33]

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

dengan;

t = kelompok perlakuan (4 kelompok)

n = jumlah sampel tiap kelompok

Sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah:

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

$3n - 3 \geq 15$

$n \geq 6$

Berdasarkan rumus *Federer* diatas, maka total sampel adalah 24 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok, setiap kelompok perlakuan terdiri dari 6 tikus dan ditambahkan masing- masing kelompok 2 tikus cadangan apabila dalam penelitian tikus jantan galur *Wistar* tiba-tiba mati saat percobaan dilakukan, maka dibutuhkan tikus tambahan.

3.5 Prosedur Penelitian

Dalam penelitian ini digunakan teknik observasi eksperimen, menggunakan hewan coba sesuai persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.307/KEPK/FKUMSU/2019 untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian, dimana sampel yang merupakan tiga puluh dua ekor tikus jantan yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Masing-masing kandang yang terbuat dari bahan plastik berisi 4 ekor tikus. Semua tikus diberi pakan dan minum ad libitum. Pada bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal.

Sebelum penelitian di mulai, tikus dikarantina selama 7 hari. Selanjutnya diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 7 hari. Kemudian pada hari ke 8 dilakukan pemeriksaan darah diambil.

3.5.1 Alat

1. Kandang tikus
2. Wadah pakan standar
3. Wadah air untuk minum
4. Sarung tangan steril
5. Masker
6. Timbangan digital
7. Sonde

3.5.2 Pengambilan Darah

1. Tabung sampel untuk kimia darah
2. Minor set
3. Spuit 3cc

3.5.3 Pemeriksaan SGOT dan SGPT serum

1. Pipet otomatik
2. Tabung reaksi
3. Inkubator
4. Spektrofotometer
5. *Vortex*
6. *Sentrifuge*

3.5.4 Bahan

3.5.4.1 Perlakuan

1. Tikus jantan galur *Wistar*
2. Makanan dan minuman tikus
3. *Aquadest*
4. Kertas label
5. Parasetamol
6. Ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa)*
7. Ekstrak temulawak (*Curcuma xathorrhiza)*

3.5.4.2 Uji kandungan kimia sampel ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa)*

1. Uji Alkaloid

Ekstrak biji jintan hitam sebanyak 0,5 g ditambahkan kloroform sebanyak ±2 ml kemudian diaduk dan ditambahkan H2SO4 beberapa tetes hingga terbentuk dua lapisan. Kemudian ditambahkan pereaksi Wagner yang mengandung Kalium Iodida (KI) dan I2 hingga terlihat terbentuk endapan coklat yang menandakan uji positif mengandung alkaloid. [34]

2. Uji Kuinon

Ekstrak biji jintan hitam ditambahkan sedikit akuades, kemudian ditambahkan NaOH 2N dan dikocok. Ekstrak mengandung kuinon apabila hasil pengujian ditandai dengan berubahnya warna larutan menjadi sedikit merah.[34]

3. Uji Flavonoid

Sedikit ekstrak biji jintan hitam dimasukan kedalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan bebeberapa miligram serbuk magnesium dan ditambahkan ± 4 ml campuran HCl 37 % dengan alkohol 96%. Campuran kemudian dikocok, apabila terbentuk warna merah, kuning, atau jingga maka pada sampel positif mengandung senyawa flavonoid. [34]

4. Uji Steroid

Sebanyak beberapa miligram sampel ditambahkan sedikit asam asetat glasial, setelah itu ditambahkan beberapa tetes H2SO4 pekat. Apabila terbentu warna biru maka sampel positif mengandung steroid.[34]

3.5.4.3 Uji Kandungan Kimia Sampel Ekstrak Temulawak (*Curcuma-xanthorrhiza)*

1. Uji Flavonoid dan Saponin.

Sebanyak 10 mL ekstrak ditambah 0.5 g serbuk Mg, 0.2 mL HCl dan 2 mL amil alkohol lalu dikocok. Jika lapisan amil alkohol menjadi berwarna cokelat maka positif terdapat flavonoid. Uji saponin dilakukan dengan pengocokan 10 mL filtrat dalam tabung reaksi tertutup selama 10 detik. Adanya saponin ditunjukkan dengan terbentuknya buih yang stabil. [35]

2. Uji Alkaloid

Sebanyak 1 g ekstrak ditambah 10 mL CHCl 3 dan beberapa tetes NH4 OH. Kemudian larutan disaring dan ekstrak yang dihasilkan dikocok dengan 10 tetes H 2 SO 4 2M. Lapisan asamnya diambil dan ditambah pereaksi Mayer, Wagner, dan Dragendorf. Hasil uji akan positif apabila terbentuk endapan putih ketika direaksikan dengan pereaksi Mayer, endapan cokelat dengan pereaksi Wagner, dan endapan merah jingga dengan pereaksi *Dragendorf*. [35]

3. Uji Tanin.

Sebanyak 4 mL ekstrak dipanaskan selama 10 menit lalu disaring. Filtrat yang diperoleh ditambah FeCl 3 1% atau larutan gelatin, jika dihasilkan warna biru tua atau hijau maka hasil uji positif terhadap tanin. [35]

4. Uji Steroid dan Terpenoid.

Bahan diekstraksi dengan 10 mL etanol panas lalu disaring dan diuapkan sampai kering. Residu yang diperoleh dilarutkan dalam eter dan disaring kembali sehingga diperoleh dua bagian larut eter dan residu. Bagian yang larut eter langsung diuji dengan dua tetes asam asetat anhidrat dan H2SO4 . Residu dilarutkan kembali ke dalam HCl 2N dan disaring lagi, residu yang diperoleh ditambah eter dan dilakukan uji yang sama. Uji positif ditunjukkan dengan warna biru atau hijau untuk steroid dan merah ungu untuk terpenoid.[35]

3.5.4.4 Pemeriksaan SGOT dan SGPT

1. Sampel serum
2. Reagent 1 pemeriksaan SGOT Erba *(L- Aspartate* 320 mmol/L*)*
3. Reagent 2 pemeriksaan SGOT Erba *(2- Oxoglutarate*65 mmol/L*)*
4. Reagent 1 pemeriksaan SGPT Erba *(L- Alanine* 700 mmol/L*)*
5. Reagent 2 pemeriksaan SGPT Erba *(2- Oxoglutarate*85 mmol/L*)*
6. *Aquadest*

3.5.5 Persiapan hewan coba

1. Tiga puluh dua ekor tikus jantan galur *Wistar* dimasukkan ke dalam kandang, masing-masing berisi 4 ekor tikus.
2. Kandang diberi lampu, ditempatkan pada ruangan dengan ventilasi yang baik, cukup cahaya, tenang, suhu diatur pada suhu kamar 25^{o}C.
3. Tikus diberi makan dan minuman secara *ad libitum*. Setiap harinya tikus diberi makan pakan kering berbentuk pelet dan diberi minum air *aquadest*.

3.5.6 Pemberian perlakuan

1. Seluruh tikus jantan (tiga puluh dua ekor) yang telah diisolasikan selama seminggu, lalu dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, setiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Masing-masing tikus diberi label pada ekornya sesuai kelompoknya menggunakan spidol tahan air.
2. Kelompok negatif (K-) adalah kelompok normal dan hanya diberikan diet standar ditambah *aquadest.*
3. Kelompok positif (K+) diberi diet standar dengan parasetamol 500 mg/kgBB selama 7 hari.
4. Kelompok 3 (P1) diberi diet standar ditambah ekstrak jintan hitam dengan dosis 500 mg/kgBB dan ditambah parasetamol 500 mg/kgBB selama 7 hari.
5. Kelompok 4 (P2) diberi diet standar ditambahkan ekstrak temulawak dengan dosis 500 mg/kgBB ditambah parasetamol 500 mg/kgBB selama 7 hari.
6. Selama perlakuan tikus diperlakukan dengan sebaik-baiknya, diusahakan agar bebas stress, leluasa bergerak dan diberikan makanan standar dan minuman setiap hari secara *ad libidum.*
7. Perlakuan dilaksanakan selama 7 hari, kemudian darah tikus diambil pada hari ke 8.

3.5.7 Pengambilan Sampel Darah

1. Pada tikus dilakukan dekapitasi leher.
2. Setelah tikus teranastesi maka dilakukan insisi di dada, dan dibuka bagian jantung, setelah jantung terlihat maka darah diambil dari jantung dengan spuit 3 cc, sebanyak 2 cc.
3. Darah ditampung dalam tabung kimia, lalu diletakkan miring 45º dan dibiarkan membeku pada suhu kamar.
4. Selanjutnya dilakukan *sentrifuge* untuk mendapatkan serum dengan kecepatan 3000 rpm selama 10-15 menit.

3.5.8 Analisis SGOT dan SGPT serum

3.5.8.1 SGOT serum

Tabel 3.2 Analisis SGOT serum

	Blank	Std./Cal.	Sampel
Reagent 1	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Sampel	-	-	100 µl
Std./Cal.	-	100 µl	-
Dicampur menggunakan *vortex* lalu di inkubasi selama 5 menit.			
Reagent 2	250 µl	250 µl	250 µl
Dicampur lalu baca absorbansi setelah 1 menit, hitung dengan *stopwatch* kembali setelah 1,2,3 menit kemudian baca absorbansi kembali.			

Penghitungan kadar SGOT serum

$$\text{SGOT serum } U/L = \frac{\Delta A/\text{menit sampel}}{\Delta A/\text{menit Std/Cal}} \text{ x konsentrasi Std/Cal (U/L)}$$

3.5.8.2 SGPT serum

Tabel 3.3 Analisis SGPT serum

	Blank	Std./Cal.	Sampel
Reagent 1	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Sampel	-	-	100 µl
Std./Cal.	-	100 µl	-
Dicampur lalu di inkubasi selama 5 menit.			
Reagent 2	250 µl	250 µl	250 µl
Dicampur lalu baca absorbansi setelah 1 menit, hitung dengan *stopwatch* kembali setelah 1,2,3 menit kemudian baca absorbansi kembali.			

Perhitungan kadar SGPT serum:

$$\text{SGPT serum } U/L = \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ Std/Cal}} \text{ x konsentrasi Std/Cal (U/L)}$$

3.6 Teknik Pengumpulan Data

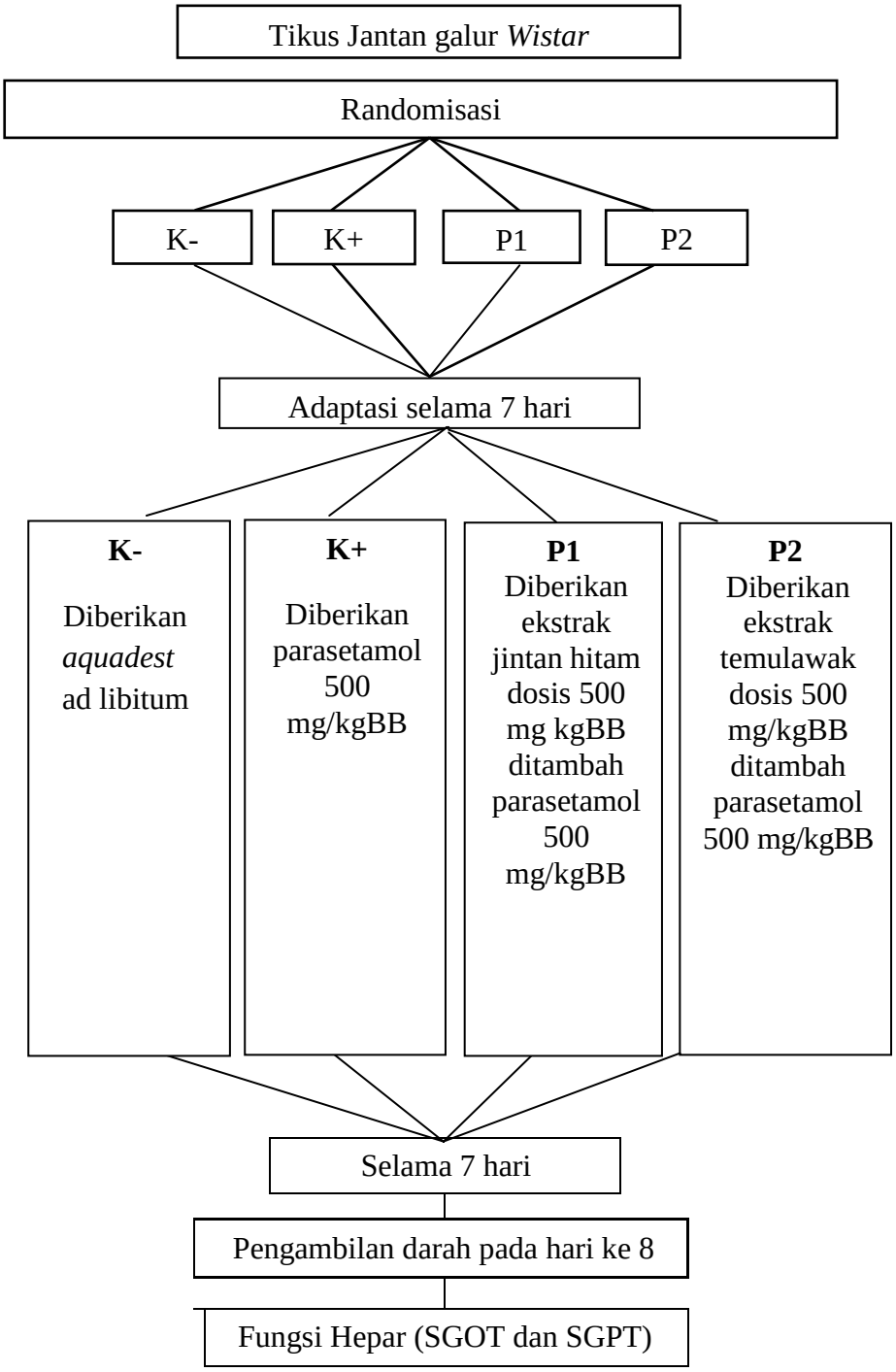
Data dalam penelitian ini adalah:

Data rerata kadar SGOT dan SGPT tiap kelompok perlakuan.

3.7 Analisis Data

Data rerata SGOT dan SGPT masing-masing kelompok akan dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS (*Statistic package for science*) versi 22. Jika data terdistribusi normal, maka akan di analisis dengan *one way* ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *Games-Howell*, tetapi jika uji ANOVA tidak memenuhi syarat akan dilakukan uji *Kruskal Wallis*.

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Pada penelitian ini telah dilakukan penelitian dengan jumlah sampel 6 ekor tikus setiap kelompok dan 2 ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok. Ada 3 tikus yang mati selama perlakuan, 2 tikus dari K- dan 1 tikus dari K+. Sebanyak 2 tikus tidak diketahui penyebab kematiannya. Hipotesis kematian tikus tersebut bisa karena stress selama masa adaptasi dan perlakuan, stress bisa disebabkan karena tidak ada peraturan baku tentang suhu dan keadaan laboratorium tempat penyimpanan hewan coba, selain itu selama proses *handling*, perawatan, pemberian pakan, penggantian sekam dilakukan oleh banyak individu, seharusnya hal ini dilakukan oleh salah seorang laboran yang memang ahli dan terlatih yang mengetahui bagaimana seharusnya hewan coba diperlakukan sehingga tidak terjadi stress pada hewan coba tersebut. Sedangkan 1 tikus lainnya mati setelah pemberian perlakuan, diduga ekstrak masuk bukan ke saluran cerna, melainkan masuk ke saluran pernafasan. Bahan uji berupa ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa)* dan temulawak yang dibeli dengan bentuk ekstrak dalam kapsul yang sudah teregistrasi BPOM. Uji Kualitatif fitokimia terhadap ekstrak jintan hitam dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam secara Kualitatif

No	Parameter Uji	Pengamatan	Hasil Pengujian
		Jintan hitam	
1	Uji Alkaloid	Endapan coklat	+
2	Uji Kuinon	Hitam	-
3	Uji Flavonoid	Merah jingga	+
4	Uji Steroid	Merah kecoklatan	-

Tabel 4.2 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Temulawak secara Kualitatif

No	Parameter Uji	Pengamatan	Hasil Pengujian
		Temulawak	
1	Uji Flavonoid	Lapisan bawah coklat	+
2	Uji Saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama	-
3	Uji Alkaloid	Merah jingga	+
4	Uji Tanin	Merah kecoklatan	+
5	Uji Steroid	Coklat	-
6	Uji Terpenoid	Atas coklat, bawah kemerahan	+

Hasil pengukuran kadar fungsi hepar tikus pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel di bawah ini.

Tabel 4.3 Rerata kadar SGOT dan SGPT pada kelompok perlakuan

	Kelompok			
rerata ±s.d	K-	K+	P1	P2
SGOT	223.2±53.5	176.4±83.5	133.5±30.3	170.0±30.3
SGPT	92.1±13.0	97.5±33.7	78.7±12.6	69.9±13.8

Dari tabel 4.3 diatas, menunjukan bahwa parasetamol dapat meningkatkan kadar SGPT tiga kali lipat lebih tinggi dari nilai normal yang menunjukan adanya gangguan fungsi hepar, pemberian ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB terkesan lebih berefek menurunkan kadar SGOT dibanding ekskrak temulawak 500 mg/kgBB, sementara ekstrak temulawak 500 mg/kgBB terkesan lebih berefek dalam menurunkan kadar SGPT dibanding ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB, walaupun belum bisa mencapai kadar nilai normal dari fungsi hepar.

4.1.1 Analisis Data

Pada uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan hasil data pada pemeriksaan kadar SGOT dengan kelompok kontrol positif (K-) p=0,781, kelompok kontrol negatif (K+) p=0,537, kelompok perlakuan 1 (P1) p= 0,480, dan kelompok perlakuan 2 (P2) p=0,398 yang berarti data berdistribusi normal (p>0,05). Sedangkan pada pemeriksaan kadar SGPT dengan kelompok kontrol positif (K-) p=0,972, kelompok kontrol negatif (K+) p=0,467, kelompok perlakuan 1 (P1) p=0,997, dan kelompok perlakuan 2 (P2) p=0,904 yang berarti data berdistribusi normal (p>0,05). Setelah itu dilakukan uji homogenitas variabel terikat pada SGOT yaitu kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2) p=0,991, begitu juga pada SGPT yaitu kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2) p=0,934. Dapat disimpulkan bahwa variabel terikat

mempunyai kesamaan varian atau bersifat homogen. Karena asumsi dasar telah terpenuhi maka analisis parametrik dengan uji One Way Anova dapat dilakukan.

Dilakukan pengujian data didapatkan data berdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama, maka akan dilanjutkan uji *one-way* ANOVA dengan *post hoc Tukey method* dan dilanjutkan ke uji *Post Hoc Games-Howell.*

Didapatkan hasil seperti di tabel 4.4.

Tabel 4.4 Hasil uji *Games-Howell* kadar SGOT kelompok K-, K+, P1, dan P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
K- vs K+	0,668	>0,05	Tidak Signifikan
K- vs P1	0,030	>0,05	Tidak Signifikan
K- vs P2	0,227	>0,05	Tidak Signifikan
K+ vs P1	0,657	>0,05	Tidak Signifikan
K+ vs P2	0,998	>0,05	Tidak Signifikan
P1 vs P2	0,222	>0,05	Tidak Signifikan

Dari tabel 4.4 di atas, didapatkan hasil tidak terlihat efek protektor baik kurkuma maupun jintan hitam. Pada kontrol negatif terjadi kerusakan hepar juga sehingga menyebabkan kemampuan efek proteksi dari kedua ekstrak susah dinilai.

Tabel 4.5 Hasil uji *Games-Howell* kadar SGPT kelompok K-, K+, P1, dan P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
K- vs K+	0,982	>0,05	Tidak Signifikan
K- vs P1	0,327	>0,05	Tidak Signifikan
K- vs P2	0,069	>0,05	Tidak Signifikan
K+ vs P1	0,606	>0,05	Tidak Signifikan
K+ vs P2	0,330	>0,05	Tidak Signifikan
P1 vs P2	0,668	>0,05	Tidak Signifikan

Dari table 4.5 di atas, didapatkan hasil bahwa tidak terlihat efek protektor jintan hitam dan temulawak, dan kontrol negatif yang juga terdapat peningkatan kadar SGPT.

4.2 Pembahasan

Parasetamol dosis tinggi memiliki peranan dalam merusak sel hepar pada tikus. Parasetamol melalui glucuronidasi dan sulfasi akan diubah menjadi metabolit yang tidak toksik dan dieksresikan melalui urin.[36] Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutation. Deplesi glutation mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara kovalen dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS) yaitu superoksida / O2 dan Reaktif Nitrogen Spesies (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya oksidatif. Stress oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas.

Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran plasma, disintegrasi, dan masuknya sel-sel radang.[20] Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathew George, dkk yang mengatakan bahwa ada penurunan dari enzim antioksidan pada tikus yang diberikan parasetamol dengan dosis sebanyak 500 mg/kgBB selama 7 hari.[10]

Pada penelitian kali ini kelompok K- (kontrol negatif) tidak diberikan perlakuan apa-apa melainkan hanya diberikan diet normal berupa pakan tikus dan *aquades*, tetapi terdapat kenaikan SGOT dan SGPT sebanyak 3x lipat jika dibandingkan dengan nilai normal. Hal ini diperkirakan karena adanya faktor lingkungan yang mungkin tidak bisa dikontrol pada penelitian ini, faktor yang mungkin mempengaruhi kejadian ini adalah aktivitas fisik dari tikus tersebut, infeksi virus atau bakteri yang tidak dapat dicegah pada laboratorium tempat pelaksanaan penelitian ini.[37]

Berdasarkan hasil analisa yang diperoleh, tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam dan temulawak yang di induksi parasetamol terhadap fungsi hepar tikus. Hal ini dapat dilihat berdasarkan pengamatan terhadap fungsi hepar tikus melalui pengukuran kadar SGOT dan SGPT.

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh el Eyup Eldutar, dkk tetapi dengan jumlah hari pemberian yang berbeda menyatakan bahwa pemberian parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 6 hari menyebabkan hepatotoksisitas dengan menginduksi respon inflamasi dengan naiknya level TNF-α dan IL-β Selanjutnya, PC menyebabkan apoptosis

dan autophagy dengan meningkatkan aktivitas tingkat Caspase-3 dan LC3B.[38]

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian kuswah dkk yang menyatakan Ekstrak jintan hitam dapat mengendalikan kerusakan hepatosit serta dapat menurunkan lipid peroksidase dan meningkatkan antioksidan. Jintan hitam memiliki mekanisme antioksidan dari *flavonoid* dan *thymoquinone* yaitu meningkatkan level *gluthathione* yang menurun pada stress oksidatif disebabkan pemberian parasetamol. Selain itu, konstituen aktif dari *thymoquinone* dapat melawan CCL4 yang menyebabkan kerusakan hepar. Perbedaan hasil ini dapat dikarenakan beberapa perbedaan yaitu pada penelitian Kushwah, dkk ekstrak disimpan dalam suhu 4^{o}C, selain itu hewan coba ditempatkan pada ruangan bersuhu 21^{o}C, dengan siklus 12 jam hidup-mati lampu. Hewan coba diperlakukan sesuai standar dari *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (published by the National Academy Press and washington, D. C).*[4]

Penelitian lain yang sejalan yang dinyatakan oleh Gareeballa, dkk bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 900 mg/kgBB adalah konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat efek parasetamol pada sel-sel TIB-73 yang berkorelasi dengan penurunan kadar peroksidasi lipid hati (malondialdehyde), peningkatan superoksida tingkat dismutase, dan mengurangi konsentrasi glutathione. Peningkatan histologi hati juga ditemukan pada kelompok perlakuan selain kelompok APAP terbentuknya lipid peroksidasi sehingga menurunkan kadar SGOT dan SGPT.[7]

Temulawak memiliki kandungan senyawa kurkumin, minyak atsiri, pati, zat tepung, glikosida, toluil, metil, protein, serat, dan kalium. Kandungan

senyawa kurkumin yang memiliki efek hepatorepair.[40] Komponen aktif yang berperan sebagai antioksidan yang terdapat pada temulawak adalah kurkumin dan flavonoid. Flavonoid berperan dalam menekan dari radikal bebas. Pada penelitian ini efek temulawak terlihat dapat menurunkan SGPT dan SGOT tapi belum mencapai nilai normal, penelitian ini berbeda dengan penelitian terdahulu yang menyatakan efek protektif temulawak tercapai dengan dosis 500 mg/kgBB,[11] penelitian lain menyatakan efek hepatorepair dicapai pada dosis 800 mg/kgBB dan 1600 mg/kgBB.[15] Efek protektif belum mencapai sempurna pada penelitian ini maka mungkin perlu di pastikan dan dengan masih berbeda-bedanya dosis efektif yang dinyatakan oleh peneliti, serta bervariasinya metode yang digunakan dalam mendapatkan ekstrak, maka diperlukan penelitian yang terstandar dan kajian fitokimia untuk menentukan dosis yang paling efektif, penelitian ini hanya melakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan ternyata kandungan flavonoid memang ada pada ekstrak jintan hitam dan temulawak untuk menetukan berapa kadar sebenarnya dari ekstrak ini perlu penelitian uji kuantitatif dengan menggunakan uji HPLC *(High performance liquidchromatography).*

Pada hasil penelitian ini, terdapatnya pengaruh dari pemberian ekstrak jintan hitam dengan dosis 500 mg/kgBB dan temulawak 500 mg/kgBB dilihat dari rata-rata nilai SGPT yang menurun pada kelompok P1 dan P2. Pada uji statistik tidak dapat ditetapkan perbandingan efektivitas dari kedua ekstrak tersebut, dikarenakan perbedaannya tidak signifikan, hal ini menunjukkan antara jintan hitam dan temulawak mempunyai efek hepatoprotektor yang sama. Tetapi jika dilihat pada tabel 4.3 nilai SGOT yang lebih rendah terlihat

pada kelompok P1 sedangkan pada SGPT yang lebih rendah terlihat pada kelompok P2, namun efek protektif ini belum bisa dikatakan yang paling efektif karena belum mencapai nilai normal.

Pada penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari sama sama tidak memberikan efek protektif yang signifikan jika dibandingkan dengan jintan hitam dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari. Pada penelitian ini masih banyak kekurangan salah satunya adalah kurangnya varian dosis untuk menghasilkan dosis terbaik untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT serta adanya kemungkinan *human error* dalam melakukan pemberian obat dan ekstrak pada hewan uji serta peran senyawa aktif yang berperan dari ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa)* dan temulawak *(Curcuma xanthorrhiza)* yang dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT. Untuk penelitian selanjutnya hendaknya dilakukan dengan menggunakan dosis yang tinggi dan masa perlakuan yang lebih lama untuk mengetahui dosis toksik dan efek samping serta waktu pemakaian yang lebih efektif.

BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Pemberian parasetamol dengan dosis toksik selama 7 hari telah menunjukkan adanya kerusakan pada hepar tikus.
2. Belum terlihat efek protektif ekstrak jintan hitam dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari pada hepar yang diinduksi oleh parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari.
3. Belum terlihat efek protektif pada hepar tikus yang diberikan ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari pada hepar yang telah diinduksi oleh parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB.
4. Ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibanding ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai pengaruh ekstrak jintan hitam serta temulawak dengan dosis yang lebih besar dan komponen - komponen lain yang terkandung di dalamnya terhadap hepar.
2. Perlu dilakukan identifikasi kuantitatif dari zat aktif yang terdapat dari ekstrak jintan hitam dan temulawak sehingga dapat menentukan dosis yang tepat.

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DAFTAR PUSTAKA

1. Kapadia FN. *Principles and Practice of Critical Care Toxicology*. 1st ed. (Singh O, Juneja D, eds.). Nepal: Jaypee Brother Medical Publisher; 2019.
2. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity : an updated review. 2015.
3. Soedibyo S, Souvriyanti E. Gambaran Persepsi Orang Tua tentang Penggunaan Antipiretik sebagai Obat Demam. 2016;8:142-146.
4. Kushwah D., Salman M., Singh P, Verma V., Ahmad A. Protective Effect of Ethanolic Extract of Nigella Sativa Seed in Paracetamol Induced Acute Hepatotoxicity In vivo. *Pakistan J Biol Sci*. 2014;17 (4):517-522.
5. Yenita. Uji Efektivitas Pemberian Minyak Jintan Hitam (Nigella sativa l .) terhadap Kadar Gula Darah Mencit Diabetes Mellitus yang Diberi Aloksan. 2017;2(2).
6. Rahmadi A. *Kitab Pedoman Pengobatan Nabi*. 1st ed. (Ardiansyah, Basith Y, eds.). Jakarta Selatan: Wahyu Qolbu; 2019.
7. Adam GO, Rahman MM, Lee S, et al. Hepatoprotective effects of Nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(3):221-227.
8. Made Merdana I, Made Kardena I, Budiasa K, Made Dodi Gunawan I. Histopatologi Hepar Tikus Putih Setelah Pemberian Ekstrak Sarang Semut yang Diinduksi Paracetamol Dosis Toksik. 2019;(21):14-20.
9. Singh A, Kumar GR, Gupta SS, Singh S, Rawat AK., Rao C V. Hepatoprotective Potential of Ziziphus oenoplia (L .) Mill Roots against Paracetamol- Induced Hepatotoxicity in Rats. 2017;(April 2012).
10. George M, Joseph L, Deshwal N, Joseph J. Hepatoprotective activity of different extracts of Pterospermum acerifolium against paracetamol induced hepatotoxicity in albino rats. 2016;5(3):32-36.
11. Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Yam MF. Investigation of Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Standardized Curcuma xanthorrhiza Rhizome in Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damaged Rats. 2014;2014.
12. Rosidi A, Khomsan A, Setiawan B, Riyadi H, Briawan D. Potensi Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) sebagai Antioksidan. *E-Journal Univ Muhammadiyah Semarang*. 2014.
13. Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis. 2014;3:52-56.
14. Herlianto B, Mustika S, Pratomo B, Achmad H. 5ROH RI 3K \ WRSKDUPDF \ DV Hepatoprotector in Chronic Hepatitis. 2014;15(3):157-160.
15. Klarissa C. UJI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK TEMULAWAK (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI PARASETAMOL. 2016.
16. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010;90(4):643-653.

17. Paulsen F, Waschke J. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia*. 23rd ed. Jakarta: EGC; 2013.
18. Nurachmah E, Angriani R. *Dasar-Dasar Anatomi Dan Fisiologi*. Jakarta: Salemba Medika; 2011.
19. Gartner LP HJ. *Atlas Berwarna Histologi*. (5, ed.). Lippincott william & wilkins; 2007.
20. Puri SK, Habbu PV, Kulkarni PV, Kulkarni VH. Hepatoprotective Activity Of Fungal Endophytic Fractions Of Andrographis Paniculata (Burm. F.) Wall Nees. Leaves In Paracetamol And Ethanol Induced Hepatotoxicity. *Int J Pharm Sci Res*. 2019;10(1):97-107.
21. Herlina, Aziz SA, Kurniawati A, Faridah DN. Pertumbuhan dan Produksi Habbatussauda (Nigella sativa L .) di Tiga Ketinggian di Indonesia Growth and Production of Black Cumin (Nigela sativa L .) at Three Altitudes in Indonesia. 2017;45(3):323-330.
22. Suryadi R, Ghulamahdi M, Kurniawati A. Respon Pertumbuhan dan Produksi Jintan Hitam (Nigella sativa L.) dengan Pemupukan Nitrogen dan Fosfor. *J Agron Indones*. 2015;43(3):227-234.
23. Khan MA, Afzal M. Chemical composition of Nigella sativa Linn : Part 2 Recent advances. *Inflammopharmacology*. 2016;24(2):67-79.
24. Kazmi A, Khan MA. Biotechnological approaches for production of bioactive secondary metabolites in Nigella sativa : an up-to-date review. 2019;6(2):172-195.
25. Hadi MY, Mohammed GJ, Hameed IH. Analysis of bioactive chemical compounds of Nigella sativa using gas chromatography-mass spectrometry. *Acad J*. 2016;8(February):8-24. doi:10.5897/JPP2015.0364.
26. Shakti SW, Ismail A, Bambangwitjahyo RB. Pengaruh Pemberian Ekstrak Temulawak (Curcuma xanthorrhiza) Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Mikrokropis Ginjal Mencit Balb / C Jantan Yang diinduksi Rifampisin. 2019;8(1):509-522.
27. Sholihah R, Haris MS, Abror YK. Analysis of APO – B Serum Level in Balb/C Mice Hypercholesterolemic Against Temulawak Extract (Curcuma xanthoriza Roxb). *Indones J Med Lab Sci Technol*. 2019;1(1):1-7.
28. Mada UG, Mada UG, Sciences N, Tanjung J, Lumpur K. Review on in vitro antioxidant activities of Curcuma species commonly used as. 2019.
29. Depkes RI. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*.; 2000.
30. Campbell NA, Reece JB, Mitchell LG. *Biologi*. (Safitri A, ed.). Jakarta: Erlangga; 2002.
31. Sulaiman A, Akbar N. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Jakarta: CV Sagung Seto; 2012.
32. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Can Med Assoc J*. 2005;172(3):367-379.
33. Harahap FH. Efek Pemberian Ekstrak Nigella Sativa terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol pada Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi dengan Streptozotocin. 2014.
34. Adrianto FN. Uji Potensi Ekstrak Bji Jintan Hitam (Nigella sativa L.) Asal Indonesia Sebagai Obat Antiparkinson. 2014.

35. Yurleni. Penggunaan Beberapa Metode Ekstraksi Pada Rimpang Curcuma Untuk Memperoleh Komponen Aktif Secara Kualitatif. 2018;11(1).
36. D D. *Dictionary of Flavors*. 2nd Editio. (Blackwell W, ed.). New Jersey; 2009.
37. Hayat MA. *Autophagy : Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging : Volume 3 - Role in Specific Diseases*. Academic Press; 2013.
38. Eldutar E, Kandemir FM, Kucukler S, Caglayan C. Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant – antioxidant status , inflammatory cytokine production , and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats : An experimental and biochemical study. 2017;(February):4-9.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488
Website : http://www.fk.umsu.ac.id E-mail : fk@umsu.ac.id

Nomor : /II.3-AU/UMSU-08/A/2020 Medan 20 Jumadil Awwal 1441 H / 16 Januari 2020 M
Lampiran : -
Perihal : **Izin Penelitian**

Kepada. Saudara. **Fadhilla Qudsi Ramadhani**
di
Tempat

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Sehubungan dengan surat Saudara berkenaan permohonan izin untuk melakukan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu :

Nama : Fadhilla Qudsi Ramadhani
NPM : 1608260012
Judul Skripsi : Perbandingan Efektifitas Hepatoprotektor Ekstrak Jintan Hitam *(Nigella Sativa)* dan Ekstrak Temulawak *(Curcuma xanthorrhiza)* Pada Kadar SGOT dan SGPT Tikus *(Rattus novergicus)* Yang Diinduksi Paracetamol

maka kami memberikan izin kepada saudara, untuk melaksanakan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, selama proses penelitian agar mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian Saudara kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Dekan

Prof..Dr.H. Gusbakti Rusip, M.Sc,PKK,AIFM,AIFO-K

Tembusan Yth :
1. Wakil Dekan I , III FK UMSU
2. Ketua Program Studi Pendidikan Kedokteran FK UMSU
3. Ketua UPHL FK UMSU
4. Kepala Bagian Laboratorium Biokimia FK UMSU
5. Ketua Bagian Skripsi FK UMSU
6. Peninggal

Lampiran 2.*Ethical Clearance*

UMSU

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 307/KEPK/FKUMSU/2019

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Fadhilla Qudsi Ramadhani
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Instutution *Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

Dengan Judul
Tittle

"PERBANDINGAN EFEKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK JINTAN HITAM *(NIGELLASATIVA)* DAN EKSTRAK TEMULAWAK *(CURCUMAXANTHORRHIZA)* PADA KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS *(RATTUSNORVEGICUS)* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL"

"COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF HEPATOPROTECTORS OF BLACK CUMIN EXTRACT (NIGELLASATIVA) AND TEMULAWAK EXTRACT (CURCUMAXANTHORRHIZA) IN SGOT AND SGPT RATS (RATTUSNORVEGICUS) INDUCED BY PARACETAMOL"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan,yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016.Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declarated to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards,1)Social Values,2)Scentific Values,3)Equitable Assesment and Benefits,4)Risks,5)Persuasion/Exploitation,6) Confidentiality and Privacy.and 7)Informed Consent.refering to the 2016 CIOMS Guadelines.This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 12 November 2019 sampai dengan tanggal 12 November 2020

The declaration of ethics applies during the periode November 12,2019 until November 12, 2020

Medan, 12 November 2019
Ketua

Dr.dr.Nurfadly,MKT

Lampiran 3.Uji Fitokimia

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Biro Administrasi : Jl. Gedung Arca No. 53 Medan 20238 Telp. 061 – 7350163 Ext. 11 Fax. 061-7363488
Email : fk.umsu@yahoo.com

Perihal : Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam *(Nigella sativa)* dan Ekstrak Temulawak *(Curcuma xanthorrhiza)*

Penelitian : Fadhilla Qudsi Ramadhani (1608260012)

Judul Penelitian : Perbandingan Efektivitas Hepatoprotektor ekstrak Jintan Hitam *(Nigella sativa)* dan Ekstrak Temulawak *(Curcuma xanthorrhiza)* Pada Kadar SGOT dan SGPT Tikus *(Rattus norvegicus)* Yang Diinduksi Parasetamol

Tempat Penelitian : Laboratorium Biokimia FK UMSU

Sampel Penelitian : Ekstrak Jintan Hitam *(Nigella sativa)* dan Ekstrak Temulawak *(Curcuma xanthorrhiza)*

Hasil Penelitian :

Biochemistry

Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam *(Nigella sativa)*

No.	Parameter Uji	Pengamatan	Hasil Pegujian	Metode Pengujian
1.	Uji Alkaloid	Endapan coklat	+	Kualitatif
2.	Uji Kuinon	Hitam	-	
3.	Uji Flavonoid	Merah jingga	+	
4.	Uji Steroid	Merah kecoklatan	-	

Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Temulawak *(Curcuma xanthorrhiza)*

No.	Parameter Uji	Pengamatan	Hasil Pegujian	Metode Pengujian
1.	Uji Flavonoid	Lapisan bawah coklat	+	Kualitatif
2.	Uji Saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama	-	
3.	Uji Alkaloid	Endapan merah jingga	+	
4.	Uji Tanin	Coklat kehijauan	+	
5.	Uji Steroid	coklat	-	
6.	Uji Terpenoid	Atas coklat, bawah kemerahan	+	

Medan, 14 Januari 2020

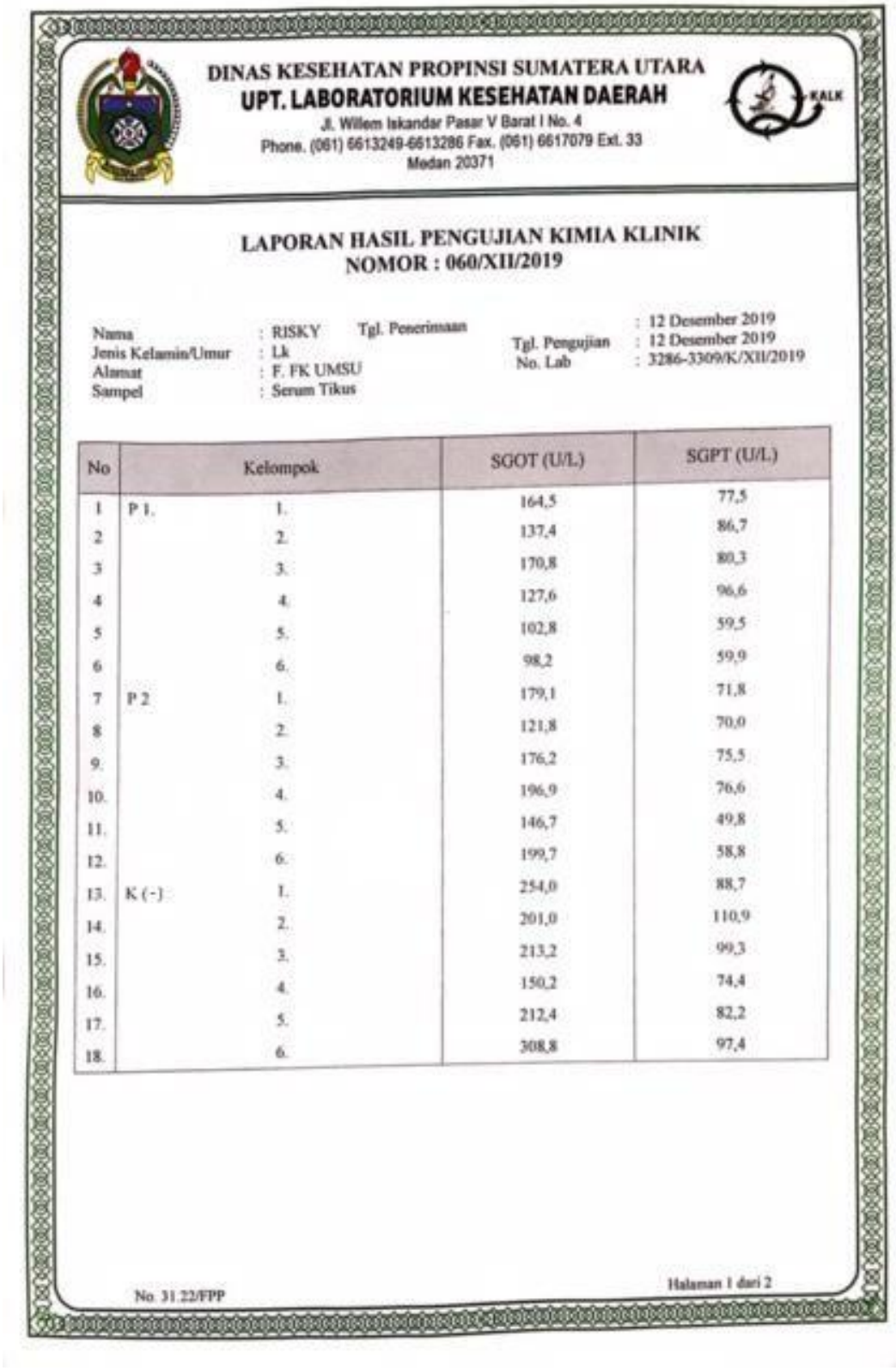
Mengetahui,
Kepala Bagian Biokimia,

(dr. Isra Thristy, M.Biomed)

Pelaksana,

(Putri Jumairah, S.Si)

Lampiran 4.Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT



DINAS KESEHATAN PROPINSI SUMATERA UTARA
UPT. LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH
Jl. Willem Iskandar Pasar V Barat I No. 4
Phone. (061) 6613249-6613286 Fax. (061) 6617079 Ext. 33
Medan 20371

KALK

LAPORAN HASIL PENGUJIAN KIMIA KLINIK
NOMOR : 060/XII/2019

Nama : RISKY
Jenis Kelamin/Umur : Lk
Alamat : F. FK UMSU
Sampel : Serum Tikus

Tgl. Penerimaan : 12 Desember 2019
Tgl. Pengujian : 12 Desember 2019
No. Lab : 3286-3309/K/XII/2019

No	Kelompok		SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
1	P 1.	1.	164,5	77,5
2		2.	137,4	86,7
3		3.	170,8	80,3
4		4.	127,6	96,6
5		5.	102,8	59,5
6		6.	98,2	59,9
7	P 2	1.	179,1	71,8
8		2.	121,8	70,0
9.		3.	176,2	75,5
10.		4.	196,9	76,6
11.		5.	146,7	49,8
12.		6.	199,7	58,8
13.	K (-)	1.	254,0	88,7
14.		2.	201,0	110,9
15.		3.	213,2	99,3
16.		4.	150,2	74,4
17.		5.	212,4	82,2
18.		6.	308,8	97,4

No. 31.22/FPP

Halaman 1 dari 2

(lanjutan)

DINAS KESEHATAN PROPINSI SUMATERA UTARA
UPT. LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH
Jl. Willem Iskandar Pasar V Barat I No. 4
Phone. (061) 6613249-6613286 Fax. (061) 6617079 Ext. 33
Medan 20371

No	Kelompok		SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
19.	K (-)	1.	242,9	152,9
20.		2.	92,4	69,1
21.		3.	273,9	63,7
22.		4.	221,7	78,9
23.		5.	68,8	113,3
24.		6.	159,1	107,4

Interpretasi :

Catatan :
1. Hasil yang ditampilkan hanya berhubungan dengan sampel yang diuji.
2. Laporan hasil pengujian tidak boleh digandakan tanpa persetujuan tertulis dari laboratorium.

Medan, 12 Desember 2019

Penanggung Jawab Lab. Klinis

Dr. LISDAYANI
NIP. 19680825 200209 2 001

Lampiran 5. Dokumentasi

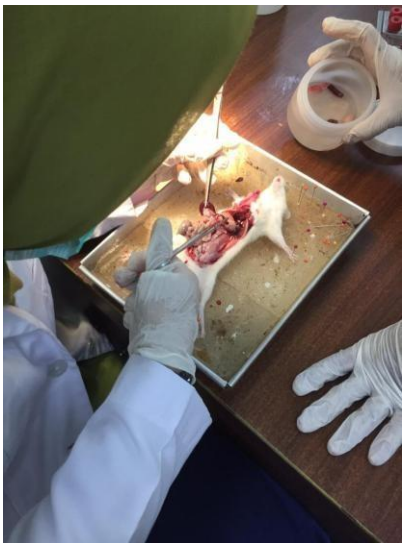
Uji Fitokimia Ekstrak Jintan hitam dan temulawak

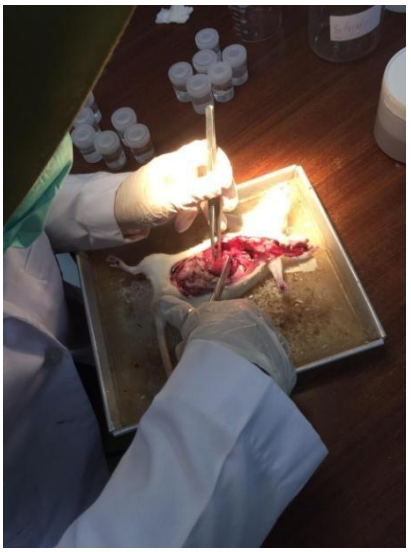
Pembagian kelompok Penelitian

(lanjutan)

Pemberian perlakuan pada hewan coba

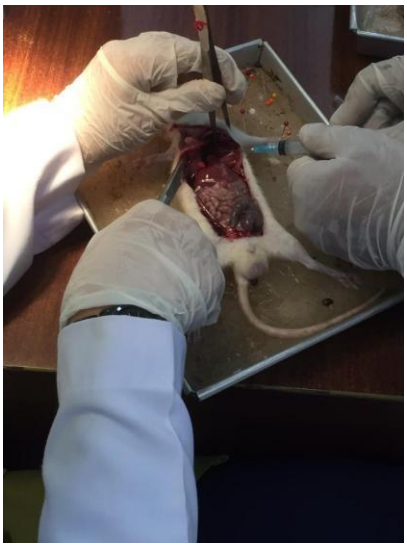
Dekapitasi leher tikus

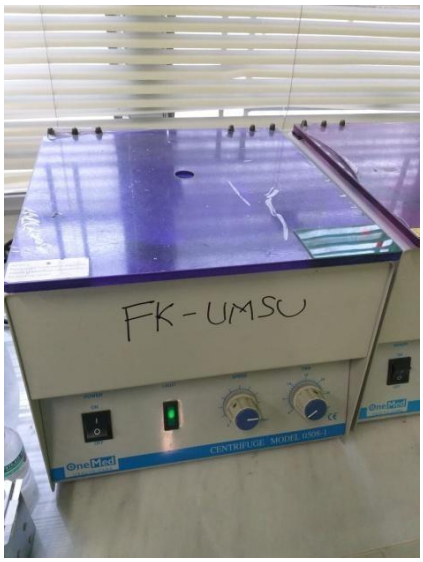




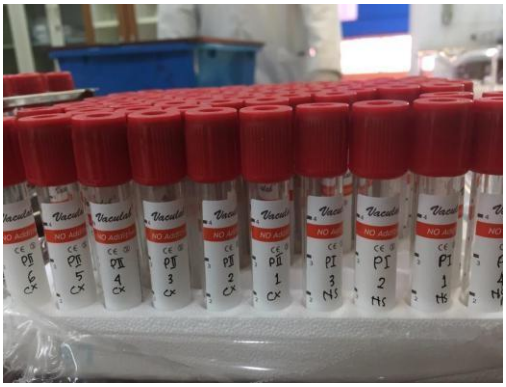
Pembedahan tikus

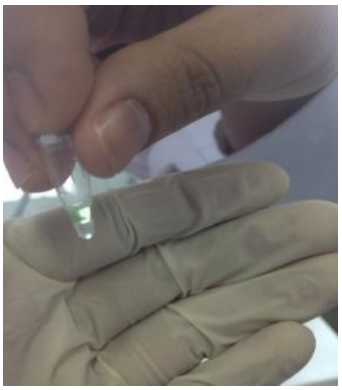
(lanjutan)





Pengambilan darah melalui jantung dan melakukan sentrifugasi





Tabung darah dan serum dalam microtube

Lampiran 6. Proses Data SPSS

Tests of Normality

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT	K-	,241	6	,200*	,955	6	,781
	K+	,206	6	,200*	,924	6	,537
	P1	,180	6	,200*	,916	6	,480
	P2	,247	6	,200*	,904	6	,398

Tests of Normality

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT	K-	,156	6	,200*	,985	6	,972
	K+	,209	6	,200*	,915	6	,467
	P1	,128	6	,200*	,994	6	,997
	P2	,170	6	,200*	,972	6	,904

Test of Homogeneity of Variances

SGOT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,176	3	20	,019

Test of Homogeneity of Variances

SGPT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,030	3	20	,022

ANOVA

SGOT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	24428,741	3	8142,914	2,788	,067
Within Groups	58411,995	20	2920,600		
Total	82840,736	23			

(lanjutan)

ANOVA

SGPT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2851,270	3	950,423	2,282	,110
Within Groups	8329,543	20	416,477		
Total	11180,813	23			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGOT

	(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	K-	K+	46,80000	31,20149	,456	-40,5310	134,1310
		P1	89,71667*	31,20149	,043	2,3857	177,0477
		P2	53,20000	31,20149	,347	-34,1310	140,5310
	K+	K-	-46,80000	31,20149	,456	-134,1310	40,5310
		P1	42,91667	31,20149	,528	-44,4143	130,2477
		P2	6,40000	31,20149	,997	-80,9310	93,7310
	P1	K-	-89,71667*	31,20149	,043	-177,0477	-2,3857
		K+	-42,91667	31,20149	,528	-130,2477	44,4143
		P2	-36,51667	31,20149	,652	-123,8477	50,8143
	P2	K-	-53,20000	31,20149	,347	-140,5310	34,1310
		K+	-6,40000	31,20149	,997	-93,7310	80,9310
		P1	36,51667	31,20149	,652	-50,8143	123,8477
Games-Howell	K-	K+	46,80000	40,50846	,668	-81,1483	174,7483
		P1	89,71667*	25,10334	,030	9,1112	170,3221
		P2	53,20000	25,10478	,227	-27,4075	133,8075
	K+	K-	-46,80000	40,50846	,668	-174,7483	81,1483
		P1	42,91667	36,28796	,657	-80,8753	166,7086
		P2	6,40000	36,28896	,998	-117,3919	130,1919
	P1	K-	-89,71667*	25,10334	,030	-170,3221	-9,1112
		K+	-42,91667	36,28796	,657	-166,7086	80,8753
		P2	-36,51667	17,49660	,222	-90,0450	17,0116
	P2	K-	-53,20000	25,10478	,227	-133,8075	27,4075
		K+	-6,40000	36,28896	,998	-130,1919	117,3919
		P1	36,51667	17,49660	,222	-17,0116	90,0450

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

(lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGPT

	(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	K-	K+	-5,40000	11,78243	,967	-38,3783	27,5783
		P1	13,41667	11,78243	,671	-19,5616	46,3949
		P2	22,25000	11,78243	,264	-10,7283	55,2283
	K+	K-	5,40000	11,78243	,967	-27,5783	38,3783
		P1	18,81667	11,78243	,403	-14,1616	51,7949
		P2	27,65000	11,78243	,121	-5,3283	60,6283
	P1	K-	-13,41667	11,78243	,671	-46,3949	19,5616
		K+	-18,81667	11,78243	,403	-51,7949	14,1616
		P2	8,83333	11,78243	,876	-24,1449	41,8116
	P2	K-	-22,25000	11,78243	,264	-55,2283	10,7283
		K+	-27,65000	11,78243	,121	-60,6283	5,3283
		P1	-8,83333	11,78243	,876	-41,8116	24,1449
Games-Howell	K-	K+	-5,40000	14,79636	,982	-55,4723	44,6723
		P1	13,41667	7,44058	,327	-9,3507	36,1840
		P2	22,25000	7,77418	,069	-1,5473	46,0473
	K+	K-	5,40000	14,79636	,982	-44,6723	55,4723
		P1	18,81667	14,73817	,606	-31,2518	68,8852
		P2	27,65000	14,90937	,330	-22,4447	77,7447
	P1	K-	-13,41667	7,44058	,327	-36,1840	9,3507
		K+	-18,81667	14,73817	,606	-68,8852	31,2518
		P2	8,83333	7,66284	,668	-14,6418	32,3084
	P2	K-	-22,25000	7,77418	,069	-46,0473	1,5473
		K+	-27,65000	14,90937	,330	-77,7447	22,4447
		P1	-8,83333	7,66284	,668	-32,3084	14,6418

(lanjutan)

Riwayat Pendidikan:

1. SDN 50 Babussalam, Duri-Riau
2. SMPN 03Mandau, Duri-Riau
3. SMAN 01Mandau, Duri-Riau
4. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Lampiran 8. Artikel Publikasi

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA)* DAN EKSTRAK TEMULAWAK (*CURCUMA XANTHORRHIZA)* PADA KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS)* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Fadhilla Qudsi Ramadhani [1], Des Suryani[2]
[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
[2]Departemen Histologi,Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Korespondensi : Des Suryani
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

ABSTRAK

Latar Belakang: Parasetamol digunakan untuk analgesik dan antipiretik, pemakaiannya yang berlebihan dapat merusak hepar. Herbal pencegah gangguan hepar adalah temulawak. Jintan hitam dapat meningkatkan antioksidan. **Tujuan:** membandingkan efektivitas ekstrak jintan hitam dan temulawak terhadap fungsi hepar tikus yang diinduksi parasetamol. **Metode:** Penelitian eksperimental laboratorik *posttest only with control group design.* Sebanyak 4 kelompok diberi perlakuan selama 7 hari. Uji kadar SGOT dan SGPT dilakukan. Analisis data menggunakan *one-way* ANOVA *post hoc Games-Howell.* **Hasil:** Kelompok K- dan K+ pada penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar SGOT SGPT. Terdapat pengaruh pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB pada fungsi hepar,tidak terdapat perbedaan dan pengaruh signifikan pemberian ekstrak jintan hitam dan temulawak dosis 500 mg/kgBB terhadap hepar tikus yang telah diinduksi parasetamol ($p>0,05$). **Kesimpulan:** Pemberian parasetamol memiliki pengaruh terhadap kerusakan hepar tikus. Serta tidak adanya perbedaan efek hepatoprotektor pada kelompok yang diberikan ekstrak jintan hitam dan temulawak pada tikus yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci: Parasetamol, ekstrak, jintan hitam, temulawak, hepar, SGOT, SGPT

Korespondensi: Des Suryani, FK UMSU, *E-mail*: dessuryani@umsu.ac.id

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF HEPATOPROTECTORS OF BLACK CUMIN EXTRACT (NIGELLA SATIVA) AND TEMULAWAK EXTRACT (CURCUMA XANTHORRHIZA) IN SGOT AND SGPT (RATTUS NOVERGICUS) INDUCED BY PARACETAMOL

Fadhilla Qudsi Ramadhani [1], Des Suryani[2]
[1]*Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Sumatera Utara*
[2]*Departement of Histology, Muhammadiyah University of Sumatera Utara*

*Corresponding Author :*Des Suryani
Muhammadiyah University of Sumatera Utara

ABSTRACT

Background*: Paracetamol is used for analgesics and antipyretics, its use can damage the liver. Herbs that prevent liver disorders are curcuma. Black cumin can increase antioxidants.* ***Objective:*** *This study aims to compare the effectiveness of black cumin extract and curcuma against the liver function of paracetamol-induced rats. Methods: A laboratory experimental study posttest only with control group design. A total of 4 groups were treated for 7 days. SGOT and SGPT levels were tested. Data analysis using one-way ANOVA post hoc Games-Howell.* ***Results:*** *K- and K+ groups in this study showed an increase in SGOT SGPT levels. There is an effect of giving a dose of paracetamol 500 mg/kgBB on liver damage, there is no differences and significant effect in the administration of black cumin extract and curcuma dose 500 mg/kgBB to the liver of rats that have been induced by paracetamol (p>0.05).* ***Conclusion:*** *Giving paracetamol has an influence on rat liver damage. And there was no difference in the effects of hepatoprotector in groups given black cumin extract and curcuma in paracetamol-induced rats.*

Keywords: Paracetamol, extract, black cumin, curcuma, liver, SGOT, SGPT

Correspondence: *Des Suryani, Medicine Faculty Of Muhammadiyah Sumatera Utara, E-mail*: *dessuryani@umsu.ac.id*

PENDAHULUAN

Parasetamol dosis tinggi memiliki peranan dalam merusak sel hepar pada tikus. Parasetamol melalui glucuronidasi dan sulfasi akan diubah menjadi metabolit yang tidak toksik dan dieksresikan melalui urin.[1] Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutation. Deplesi glutation mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara kovalen dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS) yaitu superoksida / O2 dan Reaktif Nitrogen Spesies (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya oksidatif. Stress oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas. Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran plasma, disintegrasi, dan masuknya sel-sel radang.[2] Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathew George, dkk yang mengatakan bahwa ada penurunan dari enzim antioksidan pada tikus yang diberikan parasetamol dengan dosis sebanyak 500 mg/kgBB selama 7 hari.[3]

Ekstrak jintan hitam *telah dilakukan penelitiannya sejak lama, hingga saat ini telah berkembang isolasi zat aktif thymoquinone nanopartikel jintan hitam yang memberikan efek terapetik sebagai antidiabetik, anti kanker, antihipertensi, anti inflamasi, serta bronkodilator.*[4,5] Ekstrak jintan hitam dapat mengendalikan kerusakan hepatosit serta dapat menurunkan lipid peroksidase dan meningkatkan antioksidan. Jintan hitam memiliki mekanisme antioksidan dari flavonoid dan thymoquinone yaitu meningkatkan level gluthathione yang menurun pada stress oksidatif disebabkan pemberian parasetamol. Selain itu, konstituen aktif dari thymoquinone dapat melawan CCL4 yang menyebabkan kerusakan hepar. Hal ini dinyatakan dalam penelitian oleh Kushwah, dkk bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus.[6] Penelitian lain yang sejalan yang dinyatakan oleh Gareeballa, dkk bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 100 dan 900 mg/kgBB adalah konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat efek parasetamol pada sel-sel TIB-73 yang berkorelasi dengan penurunan kadar peroksidasi lipid hati (malondialdehyde), peningkatan superoksida tingkat dismutase, dan mengurangi konsentrasi glutathione. Peningkatan histologi hati juga ditemukan pada kelompok perlakuan selain kelompok parasetamol terbentuknya lipid peroksidasi sehingga menurunkan kadar SGOT dan SGPT.[7]

Temulawak memiliki kandungan senyawa kurkumin, minyak atsiri, pati, zat tepung, glikosida, toluil, metil, protein, serat, dan kalium. Kandungan senyawa kurkumin yang memiliki efek hepatorepair.[8] Komponen aktif yang berperan sebagai antioksidan yang terdapat pada temulawak adalah kurkumin dan flavonoid. Flavonoid berperan dalam menekan dari radikal bebas.Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efek hepatoprotektif jintan hitam kurkuma dengan daun kemangi sehingga menimbulkan ide peneliti untuk melihat sejauh mana efek protektif daun kemangi terhadap fungsi hepar.

METODE PENELITIAN

Dalam penelitian ini digunakan teknik observasi eksperimen, menggunakan hewan coba sesuai persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.307/KEPK/FKUMSU/2019 untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian, dimana sampel yang merupakan tiga puluh dua ekor tikus jantan yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Masing-masing kandang yang terbuat dari bahan plastik berisi 4 ekor tikus. Semua tikus diberi pakan dan minum ad libitum. Pada

bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal.

Sebelum penelitian di mulai, tikus dikarantina selama 7 hari. Selanjutnya diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 7 hari. Kemudian pada hari ke 8 dilakukan pemeriksaan darah diambil.

Adapun kriteria inklusi:

a. Tikus jantan
b. Umur 8-12 minggu
c. Berat badan 150-200 gr
d. Kondisi fisik sehat dan aktif bergerak
e. Tidak tampak kelainan fisik (anatomi)
f. Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

Sedangkan Kriteria Eksklusi :

a. Timbul kecacatan fisik (luka dan/atau patah tulang) selama masa percobaan
b. Tikus yang mati saat proses adaptasi

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus Federer dan di dapatkan hasil n=6. Kelompok kontrol negatif (K-) diberikan *aquabidest ad libitum*, kelompok kontrol positif (K+) diberikan parasetamol 500 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB ditambah parasetamol 500 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan ekstrak temulawak 500 mg/kgBB ditambah parasetamol 500 mg/kgBB.

Perlakuan ini dimulai dengan adaptasi selama 7 hari dan penelitian dilakukan selama 7 hari untuk seluruh kelompok penelitian. Setelah itu pada hari ke 8 dilakukan dekapitasi leher dan di ambil darah melalui jantung tikus kemudian pemeriksaan sampel dilakukan untuk mengukur kadar SGOT dan SGPT hepar tikus di Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium UPHL, Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medan dan Laboratorium Kesehatan Daerah Jl. William Iskandar Pasar V Barat I No. 4. Penelitian ini akan dilakukan pada bulan September sampai Desember tahun 2019.

Data rerata SGOT dan SGPT masing-masing kelompok akan dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS (*Statistic package for science*) versi 22. jika data terdistribusi normal, maka akan di analisis dengan *one way ANOVA*, dan dilanjutkan dengan uji *Games howell* tetapi jika uji *ANOVA* tidak memenuhi syarat akan dilakukan uji *Kruskal Walis*.

HASIL PENELITIAN

Penelitian terdiri dari 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2).

Bahan uji berupa ekstrak jintan hitam dan temulawak yang di peroleh dari toko *online* telah dilakukan uji fitokimia.

Hasil pengukuran kadar fungsi hepar tikus pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel di bawah ini :

Tabel 3.1 Rerata kadar SGOT dan SGPT pada kelompok perlakuan

	Kelompok			
rerata±s.d	K-	K+	P1	P2
SGOT	223,2±53,5	176,4±83,5	133.5±30.3	170,0±30,3
SGPT	92,1±13,0	97,5±33,7	78,7±12,6	69,9±13,8

Dari tabel 3.1 diatas, menunjukan bahwa parasetamol dapat meningkatkan kadar SGPT tiga kali lipat lebih tinggi dari nilai normal yang menunjukan adanya gangguan fungsi hepar, pemberian ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB dan ekstrak temulawak 500 mg/kgBB tidak menunjukkan kesan menurunkan kadar SGOT, sementara ekstrak temulawak 500 mg/kgBB dan ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB juga tidak terkesan berefek protektif menurunkan kadar SGPT.

Hasil uji fitokimia dari ekstrak jintan hitam :

Tabel 3.2 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam secara Kualitatif

Parameter uji	Pengamatan	Hasil Uji	Metode Pengujian
Uji Alkaloid	Endapan Coklat	+	Kualitatif
Uji Kuinon	Hitam	-	
Uji Flavonoid	Merah jingga	+	
Uji Steroid	Merah Kecoklatan	-	

Hasil uji fitokimia dari ekstrak temulawak :

Tabel 3.3 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Temulawak secara Kualitatif

Parameter uji	Pengamatan	Hasil Uji	Metode Pengujian
Uji Flavonoid	Lapisan bawah Coklat	+	Kualitatif
Uji Saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama	-	
Uji Alkaloid	Merah jingga	+	
Uji Tanin	Merah Kecoklatan	+	
Uji Steroid	Coklat	-	
Uji Terpenoid	Atas coklat, bawah merah	+	

Analisis Data

Setelah dilakukan pengujian data didapatkan data berdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama, maka akan dilanjutkan uji *one-way* ANOVA dengan *post hoc Games-Howell.* Dari hasil uji *one-way* ANOVA, didapatkan hasil pada SGPT p=0,000, SGOT p=0,00 yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan diantara kelima kelompok. Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda maka dilanjutkan ke uji *Post Hoc Games-Howell.*

Tabel 3.4 Hasil uji *Games-Howell* kadar SGOT kelompok K-,K+,P1, dan P2

Kelompok	Sig.	P	Ke-maknaan
K- vs K+	0,668	>0,05	Tidak Signifikan
K- vs P1	0,030	>0,05	Tidak Signifikan
K- vs P2	0,227	>0,05	Tidak Signifikan
K+ vs P1	0,657	>0,05	Tidak Signifikan
K+ vs P2	0,998	>0,05	Tidak Signifikan
P1 vs P2	0,222	>0,05	Tidak Signifikan

Dari tabel 3.4 di atas, didapatkan hasil tidak terlihat efek protektor baik kurkuma maupun jintan hitam. Pada kontrol negatif terjadi kerusakan hepar juga sehingga menyebabkan kemampuan efek proteksi dari kedua ekstrak susah dinilai.

Tabel 3.5 Hasil uji *Games-Howell* kadar SGPT kelompok K-,K+,P1, dan P2

Kelompok	Sig.	P	Ke-maknaan
K- vs K+	0,982	>0,05	Tidak Signifikan
K- vs P1	0,327	>0,05	Tidak Signifikan
K- vs P2	0,069	>0,05	Tidak Signifikan
K+ vs P1	0,606	>0,05	Tidak Signifikan
K+ vs P2	0,330	>0,05	Tidak Signifikan
P1 vs P2	0,668	>0,05	Tidak Signifikan

Dari table 3.5 di atas, didapatkan hasil bahwa tidak terlihat efek protektor jintan hitam dan temulawak, dan kontrol negatif yang juga terdapat peningkatan kadar SGPT.

PEMBAHASAN

Parasetamol dosis tinggi memiliki peranan dalam merusak sel hepar pada tikus.

Parasetamol melalui glucuronidasi dan sulfasi akan diubah menjadi metabolit yang tidak toksik dan dieksresikan melalui urin.[1] Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutation. Deplesi glutation mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara kovalen dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS) yaitu superoksida / O2 dan Reaktif Nitrogen Spesies (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya oksidatif. Stress oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas. Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran plasma, disintegrasi, dan masuknya sel-sel radang.[2] Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathew George, dkk yang mengatakan bahwa ada penurunan dari enzim antioksidan pada tikus yang diberikan parasetamol dengan dosis sebanyak 500 mg/kgBB selama 7 hari.[3]

Pada penelitian kali ini kelompok K- (kontrol negatif) tidak diberikan perlakuan apa-apa melainkan hanya diberikan diet normal berupa pakan tikus dan *aquades*, tetapi terdapat kenaikan SGOT dan SGPT sebanyak 3x lipat jika dibandingkan dengan nilai normal. Hal ini diperkirakan karena adanya faktor lingkungan yang mungkin tidak bisa dikontrol pada penelitian ini, faktor yang mungkin mempengaruhi kejadian ini adalah aktivitas fisik dari tikus tersebut, infeksi virus atau bakteri yang tidak dapat dicegah pada laboratorium tempat pelaksanaan penelitian ini.[9]

Berdasarkan hasil analisa yang diperoleh, tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam dan temulawak yang di induksi parasetamol terhadap fungsi hepar tikus. Hal ini dapat dilihat berdasarkan pengamatan terhadap fungsi hepar tikus melalui pengukuran kadar SGOT dan SGPT.

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh el Eyup Eldutar, dkk tetapi dengan jumlah hari pemberian yang berbeda menyatakan bahwa pemberian parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 6 hari menyebabkan hepatotoksisitas dengan menginduksi respon inflamasi dengan naiknya level TNF-α dan IL-β Selanjutnya, PC menyebabkan apoptosis dan autophagy dengan meningkatkan aktivitas tingkat Caspase-3 dan LC3B.[10]

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian kuswah dkk yang menyatakan Ekstrak jintan hitam dapat mengendalikan kerusakan hepatosit serta dapat menurunkan lipid peroksidase dan meningkatkan antioksidan. Jintan hitam memiliki mekanisme antioksidan dari *flavonoid* dan *thymoquinone* yaitu meningkatkan level *gluthathione* yang menurun pada stress oksidatif disebabkan pemberian parasetamol. Selain itu, konstituen aktif dari *thymoquinone* dapat melawan CCL4 yang menyebabkan kerusakan hepar. Perbedaan hasil ini dapat dikarenakan beberapa perbedaan yaitu pada penelitian Kushwah, dkk ekstrak disimpan dalam suhu 4^{o}C, selain itu hewan coba ditempatkan pada ruangan bersuhu 21^{o}C, dengan siklus 12 jam hidup-mati lampu. Hewan coba diperlakukan sesuai standar dari *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (published by the National Academy Press and washington, D. C).*[6]

Penelitian lain yang sejalan yang dinyatakan oleh Gareeballa, dkk bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 900 mg/kgBB adalah konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat efek parasetamol pada sel-sel TIB-73 yang berkorelasi dengan penurunan kadar peroksidasi lipid hati (malondialdehyde), peningkatan superoksida tingkat dismutase, dan mengurangi konsentrasi glutathione. Peningkatan histologi hati juga ditemukan pada kelompok perlakuan selain kelompok APAP terbentuknya lipid

peroksidasi sehingga menurunkan kadar SGOT dan SGPT.[11]

Temulawak memiliki kandungan senyawa kurkumin, minyak atsiri, pati, zat tepung, glikosida, toluil, metil, protein, serat, dan kalium. Kandungan senyawa kurkumin yang memiliki efek hepatorepair.[12] Komponen aktif yang berperan sebagai antioksidan yang terdapat pada temulawak adalah kurkumin dan flavonoid. Flavonoid berperan dalam menekan dari radikal bebas. Pada penelitian ini efek temulawak terlihat dapat menurunkan SGPT dan SGOT tapi belum mencapai nilai normal, penelitian ini berbeda dengan penelitian terdahulu yang menyatakan efek protektif temulawak tercapai dengan dosis 500 mg/kgBB,[12] penelitian lain menyatakan efek hepatorepair dicapai pada dosis 800 mg/kgBB dan 1600 mg/kgBB.[13] Efek protektif belum mencapai sempurna pada penelitian ini maka mungkin perlu di pastikan dan dengan masih berbeda-bedanya dosis efektif yang dinyatakan oleh peneliti, serta bervariasinya metode yang digunakan dalam mendapatkan ekstrak, maka diperlukan penelitian yang terstandar dan kajian fitokimia untuk menentukan dosis yang paling efektif, penelitian ini hanya melakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan ternyata kandungan flavonoid memang ada pada ekstrak jintan hitam dan temulawak untuk menetukan berapa kadar sebenarnya dari ekstrak ini perlu penelitian uji kuantitatif dengan menggunakan uji HPLC *(High performance liquid chromatography).*

Pada hasil penelitian ini, terdapatnya pengaruh dari pemberian ekstrak jintan hitam dengan dosis 500 mg/kgBB dan temulawak 500 mg/kgBB dilihat dari rata-rata nilai SGPT yang menurun pada kelompok P1 dan P2. Pada uji statistik tidak dapat ditetapkan perbandingan efektivitas dari kedua ekstrak tersebut, dikarenakan perbedaannya tidak signifikan, hal ini menunjukkan antara jintan hitam dan temulawak mempunyai efek hepatoprotektor yang sama. Tetapi jika dilihat pada tabel 3.1 nilai SGOT yang lebih rendah terlihat pada kelompok P1 sedangkan pada SGPT yang lebih rendah terlihat pada kelompok P2, namun efek protektif ini belum bisa dikatakan yang paling efektif karena belum mencapai nilai normal.

Pada penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari sama sama tidak memberikan efek protektif yang signifikan jika dibandingkan dengan jintan hitam dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari. Pada penelitian ini masih banyak kekurangan salah satunya adalah kurangnya varian dosis untuk menghasilkan dosis terbaik untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT serta adanya kemungkinan *human error* dalam melakukan pemberian obat dan ekstrak pada hewan uji serta peran senyawa aktif yang berperan dari ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa)* dan temulawak *(Curcuma xanthorrhiza)* yang dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT. Untuk penelitian selanjutnya hendaknya dilakukan dengan menggunakan dosis yang tinggi dan masa perlakuan yang lebih lama untuk mengetahui dosis toksik dan efek samping serta waktu pemakaian yang lebih efektif.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Pemberian parasetamol dengan dosis toksik selama 7 hari telah menunjukkan adanya kerusakan pada hepar tikus.
2. Belum terlihat efek protektif ekstrak jintan hitam dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari pada hepar yang diinduksi oleh parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari.
3. Belum terlihat efek protektif pada hepar tikus yang diberikan ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari pada hepar yang telah diinduksi oleh parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB.
4. Ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB tidak memiliki perbedaan

yang signifikan dibanding ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai pengaruh ekstrak jintan hitam serta temulawak dengan dosis yang lebih besar dan komponen - komponen lain yang terkandung di dalamnya terhadap hepar.
2. Perlu dilakukan identifikasi kuantitatif dari zat aktif yang terdapat dari ekstrak jintan hitam dan temulawak sehingga dapat menentukan dosis yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. D D. *Dictionary of Flavors*. 2nd Editio. (Blackwell W, ed.). New Jersey; 2009.
2. Puri SK, Habbu PV, Kulkarni PV, Kulkarni VH. Hepatoprotective Activity Of Fungal Endophytic Fractions Of Andrographis Paniculata (Burm. F.) Wall Nees. Leaves In Paracetamol And Ethanol Induced Hepatotoxicity. *Int J Pharm Sci Res*. 2019;10(1):97-107.
3. George M, Joseph L, Deshwal N, Joseph J. Hepatoprotective activity of different extracts of Pterospermum acerifolium against paracetamol induced hepatotoxicity in albino rats. 2016;5(3):32-36.
4. Khan MA, Afzal M. Chemical composition of Nigella sativa Linn : Part 2 Recent advances. *Inflammopharmacology*. 2016;24(2):67-79.
5. Kazmi A, Khan MA. Biotechnological approaches for production of bioactive secondary metabolites in Nigella sativa : an up-to-date review. 2019;6(2):172-195.
6. Kushwah D., Salman M., Singh P, Verma V., Ahmad A. Protective Effect of Ethanolic Extract of Nigella Sativa Seed in Paracetamol Induced Acute Hepatotoxicity In vivo. *Pakistan J Biol Sci*. 2014;17 (4):517-522.
7. Eidi A, Zarin Ghalam J, Rezazade SA, Adeli R. Hepatoprotective effect of Berberis vulgaris L. extract on CCl4-induced toxicity in rats. *Trauma Mon*. 2011.
8. Hadinata M teguh. Uji Efek Hepatorepair Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol. 2016.
9. Hayat MA. *Autophagy : Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging : Volume 3 - Role in Specific Diseases*. Academic Press; 2013.
10. Eldutar E, Kandemir FM, Kucukler S, Caglayan C. Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant – antioxidant status , inflammatory cytokine production , and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats : An experimental and biochemical study. 2017;(February):4-9.
11. Adam GO, Rahman MM, Lee S, et al. Hepatoprotective effects of Nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(3):221-227.
12. Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Yam MF. Investigation of Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Standardized Curcuma xanthorrhiza Rhizome in Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damaged Rats. 2014;2014.
13. Klarissa C. Uji Efek Pemberian Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol. 2016.