

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK AIR KOMBINASI DAUN JATIBELANDA,
KEMUNING, MURBEI, DAN RIMPANG BANGLE TERHADAP KADAR AST DAN
ALT TIKUS DENGAN DIET TINGGI LEMAK**

Aulia Dwi Arum Kusuma, Merlita Herbani, Doti Wahyuningsih

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Email: auliadwiarumkusuma@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: The increase of oxidative stress in high fat diet will lead to the increased level of *aspartat aminotransferase* (AST) dan *alanin aminotransferase* (ALT). A formula consists of bastard cedar, orange jessamine, mulberry leaves and purple ginger rhizome; so called JKMB is potential to function as an antihyperlipidemia and an antioxidant. This study was to identify the effect of JKMB water extract to decrease AST and ALT levels in Wistar rats induced by modified high fat diet (DTLM).

Methods: This *in vivo* study was a control group post test only design. There were five groups: negative control (KN), positive control (KP), and treatment groups receiving three different aqueous extract of JKMB. D1 group was provided 189 mg/200 g BW, D2 (378 mg) and D3 (756 mg). After 12 weeks of treatment, the AST and ALT levels were measured using kinetic spectrophotometer analysis.

Results: The serum level of AST was 97.00 ± 20.59 U/L (KN); 76.80 ± 27.51 U/L (KP); 97.50 ± 30.47 U/L (KD1); 182.75 ± 161.92 U/L (KD2); and 91.60 ± 18.05 U/L, respectively. Furthermore, the ALT serum level was 61.60 ± 12.12 U/L (KN); 57.40 ± 24.01 U/L (KP); 58.50 ± 13.18 U/L KD1; 54.50 ± 16.54 U/L KD2; and 50.00 ± 10.12 U/L KD3, respectively.

Conclusion: The administration of JKMB aqueous extract causes no significant effect on rat's serum level of AST and ALT.

Keywords: *Guazuma ulmifolia* Lamk., *Murraya paniculata* (L.) Jack, *Morus alba* L. Leaves and *Zingiber purpureum* Roxb. Rhizome, *aspartat aminotransferase* levels, *alanin aminotransferase* levels

PENDAHULUAN

Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan suatu kondisi adanya akumulasi lemak yang berlebihan pada hepar^{1,2}. Saat ini, prevalensi NAFLD sudah mencapai lebih dari dua kali lipat dibandingkan 10 tahun yang lalu, sehingga NAFLD menjadi salah satu masalah kesehatan di masyarakat yang tidak boleh diabaikan³. Peningkatan prevalensi NAFLD ini, sejalan dengan peningkatan prevalensi hiperlipemia⁴. Prevalensi NAFLD di Indonesia berkisar 30% dari jumlah penduduknya⁵. Sedangkan di dunia, angka kejadiannya mencapai 3%-24% populasi umum di berbagai negara⁶.

Diet tinggi lemak merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol dan trigliserida, sehingga dapat memicu kondisi hiperlipidemia, kemudian diikuti terjadinya perlemakan hepar yang disebabkan karena adanya penimbunan trigliserida di hepar^{7,8}. Adanya timbunan lemak di hepar akan menyebabkan peningkatan ROS, yang akan memicu kerusakan membran sel^{9,10}. Kerusakan membran sel akan menyebabkan kerusakan sel hepatosit, sehingga enzim hepar (AST dan ALT) keluar dari hepar menuju pembuluh darah, akibatnya jumlahnya di plasma akan meningkat¹¹.

Gold standart untuk tatalaksana hiperlipidemia adalah obat golongan statin^{12,13}. Tetapi, penggunaan lebih dari 6 minggu bisa memunculkan efek samping berupa miopati/myalgia, hepatotoksitas dengan adanya peningkatan enzim *alanin aminotransferase*, proteinuria, hematuria, penurunan daya ingat dan fungsi kognitif¹⁴. Sehubungan dengan hal tersebut diusulkan untuk menggunakan tanaman herbal, karena saat ini masyarakat di berbagai negara sudah mulai tertarik dengan penggunaan tanaman herbal karena tanaman herbal memiliki efektivitas yang tinggi, aman digunakan, dan harganya lebih murah¹⁵.

Tanaman herbal yang diduga berpotensi sebagai antihiperlipidemia antara lain daun jati belanda, kemuning, murbei, dan rimpang bangle (JKMB)¹⁶. Pada penelitian sebelumnya, telah dilaporkan bahwa herbal jati belanda (*Guazuma ulmifolia*) mampu menurunkan konsentrasi kolesterol dan trigliserida darah tikus yang diberi diet tinggi kolesterol¹⁷. Ekstrak etanol kemuning (*Murray paniculata*) mampu menurunkan kadar kolesterol total pada tikus model dislipidemia¹⁸. Ekstrak etanol murbei (*Morus alba*) mampu menurunkan kadar kolesterol total dan meningkatkan efek antihiperkolesterolemia pada simvastatin jika digunakan secara simultan¹⁹. Ekstrak bangle (*Zingiber purpureum*) mampu menurunkan kadar trigliserida serum²⁰. Selain itu, penelitian *in vitro* juga telah dilakukan oleh Iswantini *et al.*, (2011), bahwa kombinasi ekstrak jati belanda, kemuning, dan bangle (JKB) mempunyai efek inhibisi enzim lipase pankreas sehingga absorpsi lemak dalam usus terhambat²¹.

Berdasarkan uraian yang sudah dijelaskan di atas, dapat diketahui bahwa herbal JKMB berpotensi sebagai antihiperlipidemia, sehingga diharapkan

mampu menurunkan kadar AST dan ALT serum. Namun penelitian mengenai potensi kombinasi herbal JKMB ini masih belum pernah ada. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk meneliti potensi dari kombinasi herbal JKMB terhadap kadar AST dan ALT pada tikus wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorik *in vivo* dengan design penelitian *control group post test only*, menggunakan hewan coba tikus wistar jantan, yang diberi pakan diet tinggi lemak dan ekstrak air kombinasi herbal JKMB selama 12 minggu.

Penelitian ini dilaksanakan di *Animal house* Fakultas Kedokteran UMM dan Fakultas Kedokteran UNISMA, Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran UNISMA, dan Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Penelitian ini dilakukan pada Januari 2018 – Mei 2018 dan telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian (*Animal Care and Use Committed*) Universitas Brawijaya dengan No. 864-KEP-UB tahun 2018.

Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan, yang berusia 8 minggu dengan berat badan 150-200 gram (Murwani, 2006). Jumlah sampel yang digunakan adalah 25 ekor. Tikus terbagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (n=5), kontrol positif (n=5), kelompok dosis 1 (n=5), kelompok dosis 2 (n=5), dan kelompok dosis 3 (n=5).

Pembuatan dan Pemberian Diet Tinggi Lemak Modifikasi (DTLM)

Diet Tinggi Lemak diberikan pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan menggunakan Diet Tinggi Lemak Modifikasi (DTLM). Komposisi DTLM pada penelitian ini adalah *Confeed PAR-S* 140 gram, terigu 60 gram, kolesterol 6 gram, asam kolat 0,4 gram, minyak babi 30 ml, dan 3 ml air, yang diberikan 25 gram/hari/tikus, selama 12 minggu. Komposisi DTLM ini merupakan modifikasi pakan dari komposisi penelitian Murwani (2006), yaitu *Confeed PAR-S* 200 g, terigu 100 g, kolesterol 8 g, asam kolat 0,8 g, minyak babi 40 ml, dan air 51,2 ml yang diberikan selama 8 minggu²².

Pembuatan dan Pemberian Ekstrak Air Kombinasi JKMB

Pembuatan kombinasi JKMB menggunakan metode infusa. Masing-masing herbal ditimbang sesuai dosis. Masukkan air sebanyak 200 mL dan panaskan diatas tangas air sampai suhu 90 °C. Kemudian masukkan herbal ke dalam tangas air tersebut selama 15 menit, aduk tiap 5 menit. Kemudian hasil infusa disaring dan disimpan pada suhu ruangan^{16,23}. Bentuk kombinasi JKMB

didapatkan dari pencampuran daun jati belanda, kemuning, murbei dan rimpang bangle dengan 3 komposisi dosis yaitu KD1 72 : 27 : 27 : 63 mg/200gBB; KD2 144 : 54 : 54 : 126 mg/200gBB; dan KD3 288 : 108 : 108 : 252 mg/200gBB. Ekstrak air diberikan sebanyak 2 ml/tikus yang diberikan dengan tehnik sonde^{16,17}. Pemberian dilakukan setiap pukul 17.00 dan diberikan selama 12 minggu bersamaan dengan pemberian DTLM.

Pengambilan Sampel Darah

Tikus yang akan dibedah dianastesi menggunakan kloroform. Kemudian, sebelum dilakukan pembedahan, dilakukan uji nyeri untuk mengetahui respon tikus setelah dianastesi. Jika tidak berespon, tikus difiksasi kemudian dilakukan pembedahan, dimulai dari linea media abdomen menuju thoraks hingga seluruh bagian terbuka. Sampel darah diambil secara intrakardial dengan menggunakan spuit 5cc dan dimasukkan ke dalam *vacutainer* non-EDTA, selanjutnya sampel darah disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Serum diambil sebanyak 2 cc, selanjutnya disimpan pada suhu ruangan -20 °C^{24,25}.

Pemeriksaan Sampel Darah

Pengukuran kadar AST dan ALT serum menggunakan metode Spektrofotometri *Kinetic*

analysis berdasarkan IFCC (*Internasional Federation of Clinical Chemistry*), dengan metode modifikasi, yaitu tanpa *pyridoxal phosphate*. Dengan menggunakan kit *Biosystem reagents & instruments* dan pembacaan hasil menggunakan *enzymatic photometric system*. Kadar AST dan ALT serum dinyatakan dalam satuan U/L^{26,27}.

Analisis Data

Analisa data dilakukan dengan menggunakan *software SPSS for Windows Version 22*. Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas terlebih dahulu. Data dinyatakan normal dan homogen bila $p > 0,05$. Jika data terdistribusi normal dan homogen, dilakukan uji *One-way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hock LSD (Least Significance Different)*. Namun, jika data tidak terdistribusi normal, maka dilakukan uji non-parametrik yaitu *Kruskal Wallis*, kemudian dilanjutkan dengan uji *mann whitney*. Hasil dikatakan signifikan bermakna bila $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

Karakteristik Sampel

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan dengan karakteristik populasi seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Komponen	Kelompok				
	KN	KP	KD1	KD2	KD3
Jumlah Sampel	5	5	4	4	5
Jumlah/kandang	1	1	1	1	1
Lama adaptasi (hari)	7	7	7	7	7
Jenis Diet	Normal	Tinggi Lemak	Tinggi Lemak	Tinggi Lemak	Tinggi Lemak
Pemberian Sonde	Sonde Air	Sonde Air	Sonde Herbal	Sonde Herbal	Sonde Herbal
Dosis JKMB (mg/200gBB)	-	-	189	378	756
Rata-rata BB awal (g)	169.80 ± 13.90	174.40 ± 18.01	173.50 ± 27.40	172.25 ± 17.82	169.00 ± 17.85
Rata-rata BB akhir (g)	292.60 ± 14,15	285.40 ± 30,74	233.50 ± 50,20	263.25 ± 50,41	274.00 ± 21,24
Δ BB (g)	122,80 ± 17,33 ^a	111,00 ± 25,79 ^a	60,00 ± 36,74 ^b	91,00 ± 53,03 ^c	105,00 ± 10,00 ^a
Rata-rata Pakan/hari (g)	24,81 ± 0,19 ^{d,f}	24,81 ± 0,17 ^{d,f}	23,44 ± 0,61 ^{e,f}	24,23 ± 0,63 ^{d,g}	24,66 ± 0,22 ^d

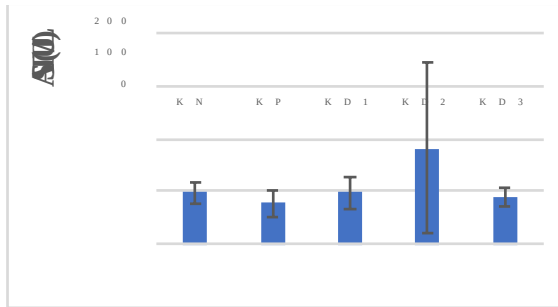
Keterangan : Data dalam mean ± standar deviasi (SD), notasi a berbeda signifikan terhadap b ($p < 0,05$). Notasi d berbeda signifikan terhadap e. Notasi f berbeda signifikan terhadap g.

Kelompok Kontrol Negatif (KN); Kelompok Kontrol Positif (KP); Kelompok Perlakuan Dosis 1 (KD1); Kelompok Perlakuan Dosis 2 (KD2); Kelompok Perlakuan Dosis 3 (KD3).

Uji statistik *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada delta berat badan. KN, KP, dan KD3 berbeda signifikan terhadap KD1. Sedangkan pada asupan pakan, didapatkan perbedaan yang signifikan antara KN, KP, KD2, dan KD3 dibandingkan dengan KD1, serta KN, KP, dan KD1 berbeda signifikan terhadap KD2.

Efek DTLM dan Ekstrak Air Kombinasi JKMB terhadap Kadar AST

Hasil pengukuran dan analisa data pengaruh DTLM dan ekstrak air kombinasi JKMB terhadap kadar AST pada tikus wistar jantan yang dieberi diet tinggi lemak dapat dilihat pada gambar 1.



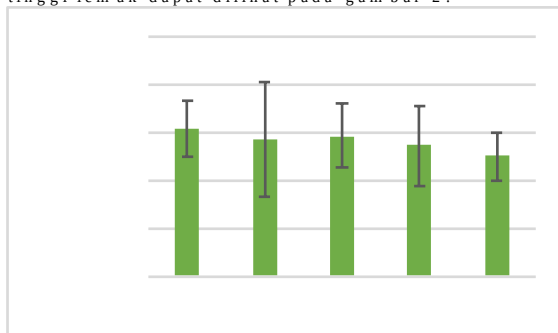
Gambar 1. Rerata kadar AST tikus

Keterangan: Rata-rata±SD kadar AST serum KN (97.00 ± 20.59); KP (76.80 ± 27.51); KD1 (97.50 ± 30.47); KD2 (182.75 ± 161.92); dan KD3 (91.60 ± 18.05).

Uji statistik menggunakan uji nonparametrik *Kruskal Wallis*, karena data tidak memenuhi syarat normalitas ($p < 0,05$). Dari uji statistik tersebut, menunjukkan bahwa kadar AST serum tikus wistar jantan setelah diberikan DTLM pada KP cenderung menurun dibandingkan dengan kelompok diet normal (KN), tetapi penurunannya tidak signifikan. Sedangkan pemberian kombinasi infusa JKMB cenderung meningkatkan kadar AST serum pada KD1 dan KD2 dibandingkan dengan KN dan KP, tetapi peningkatannya tidak signifikan. Begitu juga dengan kadar AST pada KD3, juga cenderung meningkat dibandingkan dengan KP, tetapi cenderung menurun dibandingkan dengan KN, meskipun tidak berbeda signifikan.

Efek DTLM dan Ekstrak Air Kombinasi JKMB Terhadap Kadar ALT

Hasil pengukuran dan analisa data pengaruh DTLM dan ekstrak air kombinasi JKMB terhadap kadar ALT pada tikus wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Rerata kadar ALT tikus

Keterangan: Rata-rata±SD kadar ALT serum KN (61.60 ± 12.12); KP (57.40 ± 24.01); KD1 (58.50 ± 13.18); KD2 (54.50 ± 16.54); dan KD3 (50.00 ± 10.12).

Uji statistik *One Way Anova* menunjukkan bahwa pemberian pakan DTLM pada KP, cenderung menurunkan kadar ALT serum secara tidak signifikan dibandingkan dengan KN. Sedangkan pemberian kombinasi infusa JKMB cenderung menurunkan kadar ALT serum secara tidak signifikan, yaitu pada kelompok KD1, KD2, dan

KD3 dibandingkan dengan KN. Semakin besar dosis kombinasi JKMB, maka kadar ALT cenderung semakin turun, meskipun tidak signifikan. Selain itu, KD2 dan KD3 juga cenderung menurun dibandingkan dengan KP. Namun, KD1 cenderung mengalami peningkatan secara tidak signifikan dibandingkan dengan KP.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus *Rattus novergicus* galur wistar jantan. Tikus banyak digunakan sebagai hewan percobaan karena memiliki kesamaan fisiologis dengan manusia, mudah diperoleh dalam jumlah banyak, dan harganya relatif murah^{28,29}. Pemilihan galur wistar dikarenakan galur tersebut sensitif terhadap diet lemak³⁰. Pada penelitian ini dipilih tikus yang berjenis kelamin jantan karena tidak ada pengaruh hormon estrogen yang bisa mempengaruhi metabolisme lemak dan kolesterol³¹.

Penelitian ini menggunakan tikus berusia 8 minggu, kemudian diadaptasi selama 1 minggu, dan selanjutnya diberikan perlakuan selama 12 minggu. Sehingga usia tikus hingga penelitian selesai, sekitar 21 minggu. Menurut Sengupta (2013), usia 24 minggu pada tikus sama dengan usia 18 tahun pada manusia³². Dengan demikian, maka diharapkan dengan usia tersebut akan mengurangi resiko kematian karena usia tua.

Komposisi pakan yang diberikan pada KN adalah *confeed PAR-S* 7 gram dan terigu 3 gram, yang ditambah air sebanyak 3 ml. Diet normal ini diberikan sebanyak 25 gram/tikus/hari. Kebutuhan makan tikus perhari yaitu 20-30 gram/tikus/hari^{33,34}. Formulasi DTLM pada penelitian ini adalah *Confeed PAR-S* 7 gram, terigu 3 gram, kolesterol 0,3 gram, asam kolat 0,02 gram, minyak babi 1,5 ml, air 3 ml yang diberikan sebanyak 25 gram/tikus/hari selama 12 minggu. Penambahan kolesterol, minyak babi, dan asam kolat bertujuan untuk menginduksi peningkatan LDL serum. Selain itu, asam kolat dapat menurunkan kadar HDL. Sedangkan minyak babi mempunyai kandungan kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan dengan minyak hewani lainnya dan minyak nabati²². Selain itu, menurut Heriansyah (2013), pemberian minyak babi, asam kolat, dan kolesterol menginduksi peningkatan asam lemak dan akhirnya meningkatkan kadar trigliserida pada serum darah tikus³⁵.

Pemberian DTLM diharapkan dapat meningkatkan berat badan tikus. Berat badan dipengaruhi oleh besar kecilnya asupan pakan³⁶. Pada penelitian ini, didapatkan peningkatan berat badan pada setiap kelompok. Dari hasil statistik, didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada delta berat badan KN, KP, dan KD3 dibandingkan dengan KD1. Terdapat beberapa hal yang mempengaruhi peningkatan berat badan, diantaranya adalah jumlah asupan pakan yang diterima dan kondisi tikus³⁶. Terdapat perbedaan yang signifikan pada asupan pakan antara KN, KP,

KD2, dan KD3 dibandingkan dengan KD1. Hal ini disebabkan karena asupan pakan KD1 paling rendah dibandingkan kelompok lain. Selain itu, pada KD1 ditemukan beberapa tikus yang terinfeksi jamur dan mengalami ulkus pada bagian luar abdomen.

Meskipun terjadi peningkatan berat badan pada setiap kelompok, namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara berat badan akhir pada KN dibandingkan dengan KP, yang menunjukkan bahwa DTLM belum mampu meningkatkan berat badan. Diduga karena komposisi DTLM yang terlalu kecil dan asupan pakan yang kurang. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Heriansyah (2013) yang melaporkan bahwa rerata asupan pakan 20,87 g - 24,62 g/hari/tikus belum mampu menunjukkan perbedaan berat badan yang signifikan. Sedangkan pada penelitian Tsalissavrina (2006) menjelaskan bahwa pemberian pakan 26-30 g/hari/tikus mampu meningkatkan berat badan secara signifikan dibandingkan kelompok dengan diet normal.

Pada penelitian ini, jumlah sampel antar kelompok tidak sama. Menurut rumus Federer, jumlah minimal sampel pada penelitian ini adalah 5. Namun, pada KD1 dan KD2 jumlah sampelnya hanya 4. Hal ini disebabkan karena selama penelitian berjalan terdapat tikus yang sakit dan mati. Selain itu, adanya pengambilan sampel darah yang terlalu sedikit dan hemolisis pada serum sehingga sampel tidak bisa digunakan.

Efek Pemberian DTLM Terhadap Kadar AST dan ALT Serum

Pengaruh DTLM terhadap kadar AST dan ALT tikus wistar jantan dievaluasi dari hasil analisa perbandingan antara kelompok kontrol negatif (diet normal) dengan kelompok kontrol positif (kelompok yang diberi DTLM). Pada penelitian ini kadar AST dan ALT pada kelompok kontrol positif tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Kadar AST kelompok diet normal pada penelitian ini yaitu 97 U/L. Menurut Hasan *et al.* (2012), nilai normal AST yaitu 50-150 U/L³⁷. Sehingga kadar AST pada KN masih dalam batas normal. Namun kadar AST kelompok diet tinggi lemak pada penelitian ini (KP) yaitu 76,80 U/L. Nilai ini lebih rendah dari penelitian yang dilakukan oleh Wibowo *et al.* (2010), yang melaporkan bahwa kadar AST pada kelompok yang diinduksi diet tinggi lemak sebesar 91,33 U/L³⁸.

Sedangkan kadar ALT kelompok diet normal pada penelitian ini yaitu 61,60 U/L. Menurut Pradana *et al.*, (2017), nilai normal ALT yaitu 35-80 U/L³⁹. Sehingga kadar ALT pada KN masih dalam batas normal. Namun kadar ALT pada kelompok diet tinggi lemak pada penelitian ini sebesar 57,40 U/L. Nilai ini lebih rendah dari penelitian yang dilakukan oleh Nasution *et al.* (2015), yang melaporkan bahwa kadar ALT pada kelompok yang diinduksi diet tinggi lemak sebesar 65,8 U/L⁴⁰.

Dari data di atas, dapat diketahui bahwa pemberian DTLM pada KP belum mampu menyebabkan peningkatan kadar AST dan ALT. Kadar AST dan ALT kelompok diet tinggi lemak (KP) pada penelitian ini masih dalam batas normal. Pada penelitian kelompok, dilaporkan bahwa DTLM menyebabkan peningkatan kadar LDL secara signifikan ($p < 0,05$) dan menurunkan HDL tetapi tidak signifikan ($p > 0,05$) antara kelompok KN dibandingkan dengan KP. Namun tidak terjadi peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida. Selain itu, DTLM juga belum mampu menyebabkan aterosklerosis, yang dibuktikan tidak terjadinya peningkatan ketebalan dinding aorta dan luas area kolagen aorta (*Unpublished data*). Sehingga pemberian DTLM selama 12 minggu belum mampu menyebabkan gangguan pada sel hepatosit. Hal ini diduga karena komposisi DTLM yang terlalu kecil, akibat modifikasi yang terlalu ekstrim. Selain itu, lama waktu pemberian juga kurang lama. Hal ini menyebabkan DTLM belum menghasilkan ROS yang cukup tinggi, yang didukung dari kadar SOD dan MDA kelompok kontrol positif (KP) berbeda tidak signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif (KN) (*unpublished data*).

Reactive Oxygen Species (ROS) yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi liver, sehingga menyebabkan kerusakan sel hepatosit⁴¹. Jika sel hepatosit mengalami kerusakan, maka akan menyebabkan peningkatan kadar AST dan ALT dalam serum⁴². Namun, dalam penelitian ini, kadar ROS masih mengalami peningkatan yang ringan, sehingga menyebabkan kerusakan sel hepatosit yang ringan juga, selanjutnya kadar AST dan ALT yang dikeluarkan masih dalam batas normal.

Efek Pemberian Ekstrak Air Kombinasi JKMB terhadap Kadar AST Serum Tikus yang Diinduksi DTLM

Pada penelitian ini, uji non parametrik *Kruskal Wallis* tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) antara KN, KP, KD1, KD2, dan KD3. Jika dilihat dari reratanya, kadar AST serum pada KN, KP, KD1, dan KD3 masih dalam batas normal. Sedangkan kadar AST pada KD2 lebih tinggi dibandingkan dengan KN dan KP, dan sudah melebihi batas normal. Namun KD3 lebih rendah dari KN dan lebih tinggi dari KP.

Dari penelitian sebelumnya, dapat diketahui bahwa herbal JKMB memiliki kandungan zat aktif yang berpotensi sebagai antihiperlipidemia, sehingga diharapkan mampu menurunkan kadar AST serum. Pada penelitian Iswantini *et al.* (2011) yang dilakukan secara *in-vitro*, disebutkan bahwa kombinasi ekstrak Jati Belanda, Kemuning, dan Bangle memiliki efek menghambat aktivitas lipase pankreas yang lebih tinggi dibandingkan dengan *single* ekstrak. Kombinasi ekstrak ini mampu menekan penyerapan lemak dari usus kecil dengan menghambat aktivitas pankreas untuk menghambat aktivitas lipase pankreas²¹. Selain itu, pada

penelitian yang dilakukan oleh Sakdiyah (2008), dilaporkan bahwa pemberian ekstrak air Murbei pada dosis 0,31 mg/kgBB mampu mencegah peningkatan kadar AST pada tikus yang diinduksi asetaminofen⁴³.

Andriani (2008) melaporkan bahwa pemberian fraksi aktif steroid ekstrak daun Jati Belanda dengan dosis 1 gram/kgBB/hari dalam jangka waktu 5 minggu masih aman untuk digunakan karena tidak meningkatkan aktivitas AST ataupun ALT serum tikus yang diinduksi menjadi hiperlipidemia. Fraksi aktif steroid ekstrak daun Jati Belanda mampu menurunkan konsentrasi kolesterol dan trigliserida darah tikus yang diberi pakan tinggi kolesterol, jika dibandingkan dengan kelompok diet normal¹⁷.

Dari uraian di atas, maka diduga peningkatan AST pada KD2 bukan disebabkan karena herbal JKMB yang toksik. Karena pada KD3, yang dosis ekstrak air JKMB nya lebih besar (756 mg/200BB) dibandingkan KD2, justru kadar AST nya cenderung menurun. Jika disebabkan karena herbalnya yang toksik, maka seharusnya pada KD3, kadar AST nya juga lebih tinggi dibandingkan pada KD2. Oleh karena itu, terjadinya peningkatan AST pada KD2 ini diduga bukan karena herbal JKMB yang toksik. Namun, karena pada penelitian ini menggunakan kombinasi 4 herbal, sehingga memungkinkan adanya interaksi antar zat aktif. Interaksi antar zat aktif dapat menunjukkan efek sinergis atau antagonis⁴⁴. Pada kombinasi JKMB terdapat senyawa tanin pada jati belanda. Senyawa tanin diketahui memiliki kemampuan sebagai adsorben⁴⁵. Sehingga, ada kemungkinan menyebabkan penurunan aktivitas senyawa lain pada JKMB, yang menyebabkan penurunan efek herbal terhadap kadar AST.

Peningkatan kadar rerata AST pada KD2 diikuti dengan standar deviasi yang sangat besar juga. Hal ini diduga karena terdapat data pencaran pada salah satu sampel hewan coba. Terdapat 1 tikus pada kelompok KD2 menunjukkan hasil kadar AST sebesar 423 U/L dan kadar tersebut jauh melebihi batas normal. Peningkatan kadar AST salah satunya bisa disebabkan karena adanya paparan stres, melalui mekanisme glukoneogenesis, sehingga menyebabkan peningkatan ROS⁴⁶. Namun, peneliti menduga peningkatan AST pada penelitian ini bukan disebabkan karena stres, karena setelah dilihat dari data penelitian, tikus tersebut tidak pernah menunjukkan gejala-gejala terjadinya stres. Salah satu tanda tikus yang mengalami stres yaitu terjadinya penurunan nafsu makan yang berakibat terhadap penurunan berat badan⁴⁷. Sedangkan berat badan pada tikus ini mengalami peningkatan. Selain itu, jika disebabkan karena stres, maka seharusnya pada sampel tersebut, kadar ALT nya pun ikut meningkat. Namun, kadar ALT pada sampel tersebut masih dalam batas normal. Oleh karena itu, peneliti menduga peningkatan AST pada salah satu sampel tersebut karena kesalahan teknis pada saat pemeriksaan.

Aktivitas enzim AST dapat ditentukan menggunakan metode kinetik reaksi enzimatik. Metode reaksi kinetik enzimatik yang digunakan pada penelitian ini adalah metode IFCC tanpa penambahan reagen piridoxal phosphat yang biasa disebut metode "IFCC without PP". Pemeriksaan berdasarkan reaksi kinetik enzimatik umumnya dipengaruhi oleh pH, suhu, waktu, dan jenis substrat. Pada metode reaksi kinetik enzimatik, yang diukur adalah kecepatan enzim merombak substrat. Kecepatan reaksi ditentukan oleh kadar substrat dan aktivitas enzim. Bila aktivitas enzim sangat berlebih, sedangkan substrat terbatas dapat terjadi "*substrate depletion*" dan akan diperoleh hasil palsu. Oleh karena itu perlu diusahakan agar pembacaan dilakukan pada "*zero order*" yang artinya adalah pembacaan dilakukan pada saat seluruh enzim dan substrat telah bereaksi secara sempurna. Hal ini bisa terjadi apabila pH, suhu, waktu, dan jenis substrat sesuai dengan yang dibutuhkan⁴⁸.

Selain itu, bisa juga disebabkan karena reagen yang rusak akibat keteledoran sehingga tidak dapat digunakan. Rusaknya reagen ini bisa jadi karena pipet yang digunakan untuk mencampur reagen mungkin belum dicuci dengan sempurna sehingga bersifat asam yang kemudian menyebabkan enzim laktat dehidrogenase yang ada di dalam reagen rusak, sehingga menyebabkan hasil pemeriksaannya tidak valid⁴⁹.

Efek Pemberian Ekstrak Air Kombinasi JKMB terhadap Kadar ALT Serum Tikus yang Diinduksi DTLM

Pada penelitian ini, uji ANOVA tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($P>0,05$) antara rerata kadar ALT pada KN, KP, KD1, KD2, dan KD3. Namun, jika dilihat dari reratanya, kadar ALT serum pada kelompok yang diberi ekstrak air JKMB, yaitu KD1, KD2, dan KD3 lebih rendah dibandingkan dengan KN. Dari hasil statistik didapatkan hasil bahwa semakin besar dosis kombinasi ekstrak air JKMB, maka kadar ALT cenderung semakin turun, meskipun tidak signifikan.

Tidak adanya perbedaan yang signifikan ini diduga karena ekstrak air JKMB diberikan bersamaan dengan DTLM (preventif), yaitu selama 12 minggu. Sehingga kadar ALT nya belum sampai meningkat, namun sudah diberikan herbal yang berpotensi menurunkan kadarnya. Akibatnya, efeknya tidak terlihat secara signifikan. Selain itu, peneliti menduga karena DTLM nya tidak mampu menyebabkan peningkatan kadar ALT. Sehingga dimungkinkan tikus masih dalam kondisi sehat, belum mengalami gangguan pada sel hepatosit.

Peningkatan kadar ALT dipengaruhi oleh timbunan lemak di hepar yang akan menyebabkan peningkatan ROS, kemudian memicu kerusakan membran sel⁹. Kerusakan membran sel akan menyebabkan kerusakan sel hepatosit, sehingga enzim hepar (AST dan ALT) keluar dari hepar

menuju pembuluh darah, akibatnya jumlahnya di plasma akan meningkat¹¹.

Secara tradisional, daun jati belanda dapat digunakan untuk memperbaiki profil lipid darah. Mekanisme penurunan lipid darah, terutama trigliserida, diduga karena kandungan tanin dan musilago dalam daun jati belanda yang dapat menghambat absorpsi lemak. Selain itu, ekstrak daun jati belanda dapat menghambat aktivitas enzim lipase pankreas, sehingga hidrolisis trigliserida menjadi monogliserida dan asam lemak yang bisa diabsorpsi usus akan terhambat pula⁵⁰. Hal ini juga dibuktikan pada penelitian kelompok, yaitu terjadi penurunan kadar trigliserida secara signifikan ($P < 0,05$) pada KD3 dibandingkan dengan KN, KP, dan KD1 (*unpublished data*).

Seperti halnya daun jati belanda, daun kemuning (*Murrayae folium*) secara tradisional juga digunakan untuk menurunkan lipid darah. Hal ini disebabkan karena daun kemuning mengandung flavonoid, saponin, dan tannin dalam jumlah adekuat, sehingga berpotensi menurunkan kadar kolesterol total tikus galur wistar jantan. Saponin dapat menurunkan kadar kolesterol total serum dengan cara berikatan dengan asam empedu di usus. Asam empedu dibuat dari kolesterol. Asam empedu akan diserap kembali dalam usus (siklus enterohepatik), sehingga dengan menghambat penyerapan kembali asam empedu di usus dan di buang, maka asam empedu akan dibuat lagi oleh kolesterol secara terus menerus untuk dapat menurunkan kadar kolesterol total. Tannin dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan cara menghambat pembentukan kolesterol yaitu bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus sehingga dapat menghambat penyerapan lemak, sehingga mampu menghambat enzim HMG-KoA reduktase¹⁸.

Murbei mengandung beta-sitosterol yang dapat menghambat penyerapan kolesterol. Selain itu, β -sitosterolnya mampu menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase yang berperan penting dalam reaksi reduksi HMGKoA menjadi mevalonat yang akan digunakan untuk pembentukan kolesterol sehingga kadar kolesterol total dan LDL dalam darah turun⁵¹. Pada penelitian kelompok, dilaporkan bahwa semakin tingginya dosis JKMB yang diberikan, dapat menurunkan kadar LDL ($p < 0,05$) dan kolesterol ($p > 0,05$) (*data unpublished*).

Masing-masing herbal JKMB, semuanya memiliki kandungan flavonoid. Flavonoid merupakan antioksidan yang mampu menghambat ROS¹⁸. Selain itu, flavonoid pada Murbei juga mampu menghambat oksidasi LDL¹⁹. Sehubungan dengan hal ini, dari data kelompok dilaporkan bahwa ekstrak air kombinasi JKMB juga mampu meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA secara tidak signifikan (*unpublished data*).

Dari uraian di atas, herbal JKMB berpotensi menurunkan kadar ALT. Namun, JKMB pada penelitian ini belum mampu menurunkan kadar ALT serum secara signifikan. Hal ini diduga karena pemberian dosis JKMB yang kurang tepat. Dosis

herbal pada penelitian ini merupakan resep empiris di masyarakat dengan komposisi 1 sendok makan serbuk daun jati belanda, 1 sendok teh serbuk daun kemuning, 1 sendok teh serbuk daun murbei, dan 3 iris rimpanng bangle (Mallaleng, 2015). Dosis empirik ini dikonversikan melalui website, lalu dikonversikan ke tikus (200grBB) dengan faktor konversi 0.018, sehingga diperoleh dosis kombinasi JKMB KD2 dengan komposisi (144 : 54 : 54 : 126 mg/200gBB). Komposisi ini tidak sesuai dengan penimbangan secara langsung. Setelah dilakukan penimbangan secara langsung, diperoleh dosis JKMB pada KD2 (118,8 : 43,56 : 43,2 : 163,8 mg/200gBB).

Meskipun penurunan kadar ALT tidak signifikan, hal ini menunjukkan bahwa dosis JKMB yang kita berikan tidak menyebabkan kerusakan pada organ hepar, karena nilai ALT masih dalam batas normal. Sehingga dapat dikatakan bahwa dosis JKMB yang kita berikan pada penelitian ini masih mampu sebagai hepatoprotektor.

KESIMPULAN

1. Pemberian ekstrak air kombinasi JKMB tidak menurunkan kadar AST serum pada Tikus Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Pemberian ekstrak air kombinasi JKMB menurunkan kadar ALT tetapi tidak signifikan pada Tikus Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak.

SARAN

1. Perlu memperhatikan komposisi diet tinggi lemak yang sesuai, agar menghasilkan kondisi hiperlipidemia yang mampu meningkatkan ROS
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih banyak agar hasil lebih baik
3. Perlu ketelitian dan kehati-hatian ketika melakukan pemeriksaan sampel, supaya tidak terjadi kesalahan teknis sehingga menyebabkan hasil yang tidak valid
4. Perlu dilakukan uji toksisitas pada kombinasi herbal JKMB untuk mengetahui dosis yang aman untuk digunakan

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Orang tua Mahasiswa (IOM) dan Fakultas Kedokteran UNISMA yang telah mendanai penelitian ini, dosen pembimbing, staf laboratorium, dan teman – teman kelompok yang telah membantu jalannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Clark, J. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Journal Clin Gastroenterol*, Volume 40, Supp. 1. 2006
2. Jurnal, Y. D., Sayoeti, Y., dan Elfitrimelly. Peran Antioksidan pada Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2014; 3(1), p.15-20

3. Gemilang, B., Yanwirasti, dan Miro, S. Hubungan Kadar Triglisierida dan Kolesterol-HDL Terhadap Kadar Alanine Aminotransferase pada Pasien Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2016; 5(1), p. 180-181
4. Takahashi, Y., Soejima Y., dan Fukusato, T. Animal Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *World J Gastroenterol* Volume 18, issue 19, 2012, p. 2300-2301
5. Moghaddasifar, Lankarani, K. B., Moosazadeh, M., dan Afshari. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Related Factors in Iran. *International Journal Of Organ Transplant Medicine* Vol. 7 (3). 2016
6. Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., And Bugianesi, E. Global Burden Of NAFLD And NASH: Trends, Predictions, Risk Factors And Prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Volume 15. 2018
7. Muwarni, S., Mulyohadi, A., & Ketut, M. *Diet Aterogenik pada Tikus Putih (Rattus norvegicus Strain Wistar) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 2006. 22(1): 6-9
8. Ulya, Z., Indra, M. R., dan Supranowo. Rosella's Extract Decrease Fatty Liver and ADMA Expression on Liver due to Atherogenic Diet in Mice. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. 28, No. 1. 2014
9. Sumardika, I. W. dan Jawi, I. M. Ekstrak Air Daun Ubi Jalar Ungu Memerbaiki Profil Lipid dan meningkatkan Kadar SOD Darah Tikus yang Diberi Makanan Tinggi Kolesterol. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, volume 43, Nomor 2, Mei 2012. p. 67-68
10. Panjaitan, R. G. P. dan Masriani. Liver Dysfunction on Pregnant Mice Induced by Carbon Tetrachloride. *Jurnal Kedokteran Hewan* Vol. 8, No. 2, September 2014, p. 98-100
11. Setyaningrum, N. dan Soejoto, B. S. Pengaruh Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var. *Rubrum*) terhadap Kadar Ast Dan Alt Darah Tikus Setelah Paparan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, volume 5, No. 4, Oktober 2016, p. 1391
12. Hardianto, D. Tinjauan Lovastatin dan Aplikasinya. *Jurnal Bioteknologi Biosains Indones* - Vol 1 No 1, tahun 2014, p. 38-44
13. Dorotea, D., Ayumuyas1, N. P., Suprapti, B., Wibisono, S. The Comparison of Simvastatin and Atorvastatin Efficacy In Lowering Lipid Profile And Apolipoprotein-B Of Diabetic Dyslipidemia Patient. *Folia Medica Indonesiana*, Vol. 49 No. 3, July-September 2013, p. 140-142
14. Rosita, I., Andrajati, R., dan Zainuddin. Efek Sampling Nyeri Otot dari Simvastatin dan Atorvastatin pada Pasien Jantung RSUD Tarakan. *Jurnal Farmasi FK UI*, p. 3-5. 2014
15. World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy. 2013
16. Mallaleng, H.R., Purwaningtyas, U., Hermawati, R., Solichah, N., & Syah, F.Z.N. Tanaman Obat untuk Penyakit Sindrom Metabolisme (Metabolic Syndrome Disease). Malang: Penerbit Universitas Negeri Malang. 2015.
17. Andriani, Y. Toksisitas Fraksi Aktif Steroid Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia Lamk.*) Terhadap Aktivitas Serum Glutamat Oksalat Transaminase (SGOT) Dan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) Pada Tikus Putih. *Jurnal Gradien* Vol. 4 No. 2, Juli 2008 : 365-371
18. Rosnaeni, Tanudjaja, F., dan Hartono, G. P. C. The Effect Of Ethanol Extract Of Kemuning Leave (*Murraya Paniculata (L.) Jack*) Towards The Blood Total Cholesterol Level In Male Wistar Rat. 2016
19. Sujono, T. A., Haryoto, Kartikasari, R., Quntari, L. Antihypercholesterolemic Effect of Murbei (*Morus alba L.*) Leaves and Its Combination with Simvastatin in Rats Induced by Propyltiouracil and High Fat Diet. *Proceeding - ICB Pharma II Current Breakthrough in Pharmacy Materials and Analyses*, p. 55-56. 2015
20. Patonah, Yuniarto, A., Nurhandayati, C. Aktivitas Antihipertriglisieridemia Ekstrak Kunyit (*Curcuma Longa L.*) Dan Bangle (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) Serta Kombinasinya Pada Hewan Hipertriglisieridemia. *Jurnal Farmasi Galenika*, Volume 01, No. 02, p. 55-60. 2014
21. Iswanti, D., Silitonga1, R. F., Martatilofa, E., dan Darusman, L. K. *Zingiber cassumunar*, *Guazuma ulmifolia*, and *Murraya paniculata* Extracts as Antiobesity: *In Vitro* Inhibitory Effect on Pancreatic Lipase Activity. *Hayati Journal of Biosciences*, Vol. 18, No. 1, p. 6-7. 2011
22. Murwani, S., Mulyohadi, A., & Ketut, M. *Diet Aterogenik pada Tikus Putih (Rattus norvegicus Strain Wistar) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis*. *Jurnal kedokteran Brawijaya*, Vol XXII, No 1, April 2006
23. Somadaya, N. A., Bodhi, W., Nansy, C. *Uji Khasiat Infusa daun kate mas (Euphorbia heterophylla desf) sebagai laksansia pada tikus putih jantan galur wistar (Rattus norvegicus)*. *Pharmacon Jurnal Ilmiah farmasi*. 2015.
24. Pratiwi, Yunita Ika. Purwanti, Sasi. Damayanti, Dini Sri. Pengaruh Pemberian secara Subkronik Minyak Atsiri Daun Sirsak (*Annona muricata Linn.*) terhadap Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) dan High Density Lipoprotein (HDL) Serum Tikus Wistar. *Journal of Islamic Research*. 1(1):55-64. 2017.

25. Baroroh, R.K., Puspitasari, E., Ulfa, E.U. Ekstrak Kloroform Daun *Arcagelisia flava* Tidak Berpengaruh pada Berat Relatif Limfa Tikus yang Dipejani Doxorubicin. Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa. 2014.
26. IFCC. Alanine Aminotransferase Alanine Aminotransferase IFCC. 2015. p. 13485.
27. IFCC. Aspartate Aminotransferase (AST / GOT) IFCC. 2015. p. 13485.
28. Akbar, B. Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas. Jakarta: Adabia Press. 2010
29. Sihombing, M. dan Tuminah, S. The Changes On Hematological, Blood Biochemical Values, Organ and Body Weight Of Rat At Different Ages. *Jurnal Veteriner*, Maret 2011 Vol. 12 No. 1 : 1: 58-64
30. Pramesti, R. dan Widyastutu, N. Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea Batatas* (L.) Lam) Terhadap Kadar Kolesterol Ldl Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. *Journal of Nutrition College*, Volume 3, Nomor 4, Tahun 2014
31. Tambunan, S., Asni, E., Malik, Z., dan Ismawati. Histopatologi Aorta Torasika Tikus Putih (*Rattus Novergicus* Strain Wistar) Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 12 Minggu. *Jom FK* Vol.2 No.1 Februari 2014, p. 2-4
32. Sengupta, P. The Laboratory Rat: Relating Its Age with Human's. *International Journal of Preventive Medicine*, Vol 4, No 6, June 2013
33. Curfs, H. A. J., Chwalibog, A., Savenije, B. S., dan Ritskes-Hoitinga, M. *Nutrient requirements, experimental design, and feeding schedules in animal experimentation*. Chapter 11, p. 308. 2010
34. Nugroho, F. A., Ginting, R. M. S., dan Nurdiana. 2015. Level of Rat's NF-K β Pancreas of Type 2 Diabetes Mellitus When Given Cow Milk Powder. *Indonesian Journal of Human Nutrition*, Desember 2015, Vol.2 No.2 : 91 – 100
35. Heriansyah, T. Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus Novergicus* Strain Wistar) Jantan. *Jurnal Kedokteran Syah Kuala* Vol.2, No.1. 2013.
36. Tsallisavrina, I., Wahono, D., Handayani, D. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Trigliserida dan HDL Darah Pada *Rattus Novergicus* Galur Wistar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, vol. 22, no. 2, 2006, pp. 80-89
37. Hasan, K. M., Tamanna, N., dan Haque, A. Biochemical and histopathological profiling of Wistar rat treated with *Brassica napus* as a supplementary. *Food Science and Human Wellness* 7 (2018) 77-82
38. Wibowo, W. A., Maslachah, L., dan Bijanti, R. The Effect Sgot And Sgpt Level Of White Rat (*Rattus Norvegicus*) That Was Given Juice Of Noni (*Morinda Citrifolia*) And High Fatty Diet. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. 2008
39. Pradana, D. A., Dwiratna, D. W., dan Widyarini, S. Activities of red spinach (*amaranthus tricolor* l.) ethanolic extract in steatosis prevention: in vivo study. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(2), 120-127, May 2017
40. Nasution, A., Y., Adi, P., dan Santosa, P. A. Pengaruh Ekstrak Propolis terhadap Kadar SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) dan SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dengan Diet Tinggi Lemak. *Majalah Kesehatan UB*. Volume 2, Nomer 3, September 2015
41. Amiralevi, S. H., Trianto, H. F., Novianry, V., Zakiah, M. Efek Paparan Formaldehid Oral Akut pada Histologi Hati Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Cerebellum*. Volume 3. Nomor 3. Agustus 2017
42. Hidayat, A., Christijanti, W., dan Marianti, A. Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar SGPT dan SGOT Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Timbal. *Unnes Journal of Life Science* 2 (1).2013
43. Sakdiyah, H. Pengaruh Pemberian Ekstrak Pigmen Buah Murbei (*Morus alba* L.) Sebagai Antioksidan terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus Putih (*Ratus novergicus*) yang Diinduksi dengan Asetaminofen. 2008
44. Syahrir, N. H. A., Afendi, F. M., dan Susetyo, B. Efek Sinergis Bahan Aktif Tanaman Obat Berbasis Jejaring dengan Protein Target. *Jurnal Jamu Indonesia* (2016) 1(1): 35-46
45. Isnanto, J., Koestiari, T., dan Suyatno. Pelet Tanin-Alginat Sebagai Adsorben Ion Pb²⁺ Tannin-Alginate Pellet To Adsorbent Pb²⁺ Ions. *UNESA Journal Of Chemistry* Vol.3, No.2 May 2014
46. Sari, H. K., Budirahardjo, R., dan Sulistyani, E. The Level of Serum Glutamic Pyruvic Transaminase [SGPT] on a Wistar [*Rattus norvegicus*] Male Rat that Exposed by Pain aStressor i.e Electrical Foot shock for 28 Days. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 3(no 2.), Mei, 2015
47. Rizki, K. P., Rochmah, W. W., Cempaka, N. G., Hartono, S., dan Fajrin, F. A. Aktivitas Antikanker Pektin Kulit Buah Kakao Terhadap Jumlah Sel Goblet Kolon. *IJPST* Volume 2, Nomor 3, Oktober 2015
48. Sardini, S. Penentuan Aktivitas Enzim Got Dan Gpt Dalam Serum dengan Metode Reaksi Kinetik Enzima Tik Sesuai IFCC (*International Federation Of Clinical Chemistr Yand Laboratory Medicine*). *Prosiding Perlemuan Dan Presenlasi Ilmiah Fungsional Pengembangan Teknologi Nuklir I*. Jakarta, 12 Desember 2007

49. Iqbal, I. Akumulasi Lipid Di Hati Dan Akibatnya Terhadap Fungsi Hati Pada Kelinci Hiperlipidemia. Skripsi. Program Studi Biokimia. Institut Pertanian Bogor. 2008
50. Gitawati, R., Widowati, L., dan Suharyanto, F. The Use of Jamu in Patients with Hyperlipidemia Based on Data from the Medical Record, in Some Health Care Facilities, in Indonesia. Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2015;5(1):41-48
51. Yuliani, N. N. Uji Aktivitas Penurun Kolesterol Total Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba* L.) Terhadap Tikus Putih Betina (*Rattus Norvegicus*). Jurnal Info Kesehatan, Vol. 13, Nomor 2, Desember 2014, p. 773