

**ANALISIS SGOT DAN SGPT PADA TIKUS JANTAN YANG DI
INDUKSI PARASETAMOL UNTUK MENETAPKAN AKTIVITAS
EKSTRAK BUAH DELIMA (*Punica granatum* L.)
SEBAGAI HEPATOPROTEKTIF**

Nofita¹, Ade Maria Ulfa¹, Davit Muhamad Muslim¹

ABSTRACT

SGOT and SGPT enzymes are associated with liver parenchyma cells released due to liver cell damage. The effect of Punica granatum on liver enzymes can be referred to the strong antioxidant effectiveness of its active compounds which can interact with free radicals. This study aims to investigate the possibility of hepatoprotective activity of pomegranate extract against hepatotoxicity induced by paracetamol. Hepatotoxicity was induced in Sprague Dawley male rats by oral administration of paracetamol at a dose of 2000 mg / kg body weight on day 9, 2 hours after administration of pomegranate extract and silymarin. Extracts from pomegranates are given orally at a dose of 200 mg / kg and 400 mg / kg BW and silymarin is given orally at a dose of 100 mg / kg every day for 9 days. Some markers such as SGOT and SGPT are measured to assess the effect of extracts on liver damage caused by paracetamol. Blood samples from mice given pomegranate extract of 200 mg / kg body weight and 400 mg / kg body weight gave lower SGOT and SGPT levels compared to negative controls (paracetamol) showing the effect of the extract in preventing damage from hepatotoxin, but the effect given was not yet able to match the positive control at SGOT levels. Silymarin is used as a positive control drug. It is necessary to increase the time of administration and dosage of pomegranate extract so that the resulting effect is better.

Keywords : Pomegranate, Hepatoprotective, SGOT, SGPT, Paracetamol

ABSTRAK

Enzim SGOT dan SGPT berhubungan dengan sel parenkim hati yang dikeluarkan akibat kerusakan sel hati. Pengaruh *Punica granatum* pada enzim hati dapat dirujuk ke pada efektivitas antioksidan yang kuat dari senyawa aktifnya yang dapat berinteraksi dengan radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki kemungkinan aktivitas hepatoprotektif ekstrak buah delima terhadap hepatotoksitas yang diinduksi parasetamol. Hepatotoksitas diinduksi pada tikus jantan *Sprague Dawley* dengan pemberian oral parasetamol dosis 2000 mg/kg berat badan pada hari ke 9, 2 jam setelah pemberian ekstrak buah delima dan silymarin. Ekstrak dari buah delima diberikan secara oral dengan dosis 200 mg/kg dan 400 mg/kg BB dan silymarin diberikan secara oral dengan dosis 100 mg/kg setiap hari selama 9 hari. Beberapa penanda seperti SGOT dan SGPT diukur untuk menilai efek ekstrak pada kerusakan hati yang disebabkan oleh parasetamol. Sampel darah dari tikus yang diberi ekstrak buah delima 200 mg / kg BB dan 400 mg / kg BB memberikan kadar SGOT dan SGPT yang lebih rendah di bandingkan kontrol negatif (parasetamol) menunjukkan efek ekstrak dalam mencegah kerusakan akibat hepatotoksin, akan tetapi efek yang diberikan belum mampu menyamai kontrol positif pada kadar SGOT. Silymarin digunakan sebagai obat kontrol positif. Sehingga perlu adanya penambahan waktu pemberian dan dosis dari ekstrak buah delima sehingga efek yang dihasilkan lebih baik.

Kata Kunci : Buah Delima, Hepatoprotektif, SGOT, SGPT, Parasetamol

PENDAHULUAN

Hati memainkan peran penting dalam metabolisme bahan asing dan hati merupakan organ utama yang bertanggung jawab untuk banyak fungsi penting dalam tubuh. Penyakit hati merupakan salah satu penyakit di Indonesia yang mempunyai prevalensi yang cukup tinggi. Menurut MENKES (2010) pada bulan Juli 2010 penderita penyakit hepatitis di Indonesia mencapai 30 juta orang sehingga menjadikan penyakit ini urutan ke-11 dari penyakit terbanyak penderitanya.

Hepatitis merupakan salah satu penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat, yang berpengaruh terhadap angka kesakitan, angka kematian, status kesehatan masyarakat, angka harapan hidup, dan dampak sosial ekonomi lainnya (Kemenkes RI, 2017).

Hepatitis adalah peradangan hati yang bisa berkembang menjadi fibrosis (jaringan parut), sirosis atau kanker hati. Prevalensi Hepatitis di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,2% meningkat dua kali dibandingkan Riskesdas tahun 2007 yang sebesar 0,6% (Kemenkes RI, 2017). Hepatitis

atau radang hati dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti virus, bakteri, parasit, obat-obatan, alkohol, cacing, atau gizi buruk (Ulfa, 2008).

Zat yang memiliki efek toksik terhadap hati disebut hepatotoksin yang dapat menyebabkan kerusakan hati akut, sub kronik, dan kronik. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mencegah atau mengobati penyakit kerusakan hati. Pengobatan secara klinis memerlukan biaya yang mahal dan harga obat sintetik yang mahal menyebabkan tidak dapat dijangkau oleh semua kalangan rakyat Indonesia. Kerusakan hati terjadi karena adanya radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel hati. Cara untuk mengidentifikasi kerusakan hati dengan tes faal hepar dengan mengukur kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic* Transaminase (SGOT) dan *Serum Glutamic Piruvic* Transaminase (SGPT) bertujuan untuk mengetahui inflamasi yang terjadi dalam tubuh dan biasanya menjadi indikasi adanya gangguan (inflamasi) pada hati (Gaze D.C., 2007).

Buah delima sebagaimana yang telah dibuktikan pada

penelitian sebelumnya dapat mengeliminasi radikal bebas sehingga dapat digunakan sebagai protektor organ hati akibat dari paparan radikal bebas. Aktivitas antioksidan tertinggi ditemukan pada buah delima (*Punica granatum* Linn.) dengan dua tipe komponen polifenol, yaitu flavonoid (antosianin) dan tanin terhidrolisis (Malik *et al.* 2005). Aktivitas antioksidan buah delima dilaporkan lebih tinggi dari pada anggur merah dan teh hijau. Antioksidan berpotensi dalam penurunan peroksidasi lipid (Aviram *et al.* 2000). Oleh karena itu, penelitian ekstrak buah delima diharapkan dapat memberikan penyembuhan alternatif dalam pengobatan dan pencegahan penyakit pada kerusakan hati dengan biaya pengobatan yang lebih terjangkau.

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan pengujian terhadap efektifitas ekstrak buah delima (*Punica granatum L*) dalam menurunkan kadar enzim SGOT dan SGPT yang merupakan beberapa parameter terhadap gangguan/kerusakan organ hati pada tikus pasca induksi dengan parasetamol. Jika jumlah parameter yang diamati menunjukkan jumlah yang rendah atau normal (SGOT : 5-40 u/L dan SGPT 5-35 u/L) setelah pemberian

ekstrak buah delima, maka antioksidan pada ekstrak buah delima tersebut memiliki fungsi sebagai hepatoprotektor (Pondaag *et al.*, 2014).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik, sentrifus klinis, spektrofotometer UV-Vis genesys 10S, jarum suntik, mikrohematokrit plain, tabung evendorf, tabung vacutainer tutup kuning dengan serum separator dan alat-alat gelas.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah adalah tikus jantan galur *sprague dawley* dewasa dengan kondisi sehat berumur 2-3 bulan yang berasal dari CV. Dunia Kaca, Karanganyar dengan berat 150-300 gram, pakan standar, buah delima yang digunakan berumur sekitar 3-4 bulan yang telah matang, parasetamol, Na-CMC 0,5%, sylimarin, alkohol swab, eter dan Inj. Ketamin HCl.

Preparasi Sampel

Buah delima terdiri dari kulit, daging, dan biji. Pada penelitian ini yang digunakan adalah daging buah dan bijinya. Buah delima

keringkan dengan cara diangin-anginkan selama kurang lebih 8 hari, hingga kadar air kurang dari 10%. Kadar air kering harus kurang dari 10% agar simplisia dapat disimpan lebih lama. Setelah sampel kering dilakukan penggilingan hingga terbentuk serbuk yang berukuran 40 mesh, agar senyawa-senyawa polifenol mudah diekstraksi.

Pembuatan Ekstrak Buah Delima

Metode ekstraksi yang dilakukan adalah metode maserasi, yaitu ekstraksi yang dilakukan pada suhu ruang dan tanpa menggunakan panas. Proses maserasi dilakukan dengan menimbang kurang lebih 350 gram serbuk buah delima kemudian ditambah 1,5 L pelarut etanol 96%. Proses maserasi dilakukan selama 24 jam. Proses tersebut dilakukan selama 3x24 jam. Ekstrak yang diperoleh kemudian disaring dan dihilangkan pelarutnya dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40-50°C dalam kondisi vakum. Maserasi dilakukan berulang-ulang hingga pelarut tidak berwarna lagi, hal ini dilakukan agar memaksimalkan rendemen polifenol yang terekstrak.

Identifikasi Alkaloid (Depkes RI, 1995; Farnsworth, 1966)

Beberapa mg ekstrak ditambah 1 mL asam klorida 2 N dan 9 mL akuades, dipanaskan di penangas air selama 2 menit, dan didinginkan. Kemudian disaring dan ditampung filtratnya. Filtrat digunakan sebagai larutan percobaan selanjutnya. Larutan percobaan ditambahkan 2 tetes Bouchardart LP, terbentuk endapan coklat sampai dengan hitam (positif alkaloid). Larutan percobaan ditambahkan 2 tetes Mayer LP, terbentuk endapan menggumpal putih atau kuning yang larut dalam metanol (positif alkaloid). Larutan percobaan ditambahkan 2 tetes Dragendorf LP, terbentuk endapan jingga coklat (positif alkaloid).

Identifikasi Flavonoid (Depkes RI, 1995)

Beberapa mg ekstrak dilarutkan dalam 5 mL etil asetat. Kemudian disaring dan filtrat ditampung. Filtrat digunakan sebagai larutan percobaan selanjutnya. Larutan percobaan sebanyak 1 mL diuapkan hingga kering. Residu ditambahkan 2 mL etanol 95%, 0,5 gram serbuk seng P, dan 2 mL asam klorida 2 N, dan didiamkan 1 menit. Kemudian ditambahkan 10 tetes asam klorida

pekat, dikocok perlahan, dan diamkan 2-5 menit. Terbentuk warna merah intensif (positif flavonoid). Larutan percobaan sebanyak 1 mL diuapkan hingga kering. Residu ditambahkan 2 mL etanol 95%, 0,5 gram serbuk magnesium P, dan 10 tetes asam klorida pekat, dan dikocok perlahan. Terbentuk warna merah jingga hingga merah ungu (positif flavonoid) atau kuning jingga (flavon, kalkon, auron). Larutan percobaan sebanyak 1 mL diuapkan hingga kering. Residu ditambahkan aseton, sedikit serbuk asam borat P dan asam oksalat P, dipanaskan dengan hati-hati. Kemudian ditambahkan 10 mL eter. Amati dengan sinar ultraviolet 366 nm. Larutan akan berfluoresensi kuning intensif (positif flavonoid).

Identifikasi Tanin (Farnsworth, 1966)

Beberapa mg ekstrak ditambahkan 15 mL air panas. Kemudian dipanaskan hingga mendidih selama 5 menit. Larutan disaring dan filtrat ditampung. Filtrat digunakan sebagai larutan percobaan selanjutnya. Larutan percobaan sebanyak 1 mL ditambahkan beberapa tetes besi (III) klorida 1%, terbentuk warna hijau violet (positif tanin). Larutan

percobaan sebanyak 1 mL ditambahkan 3 ml larutan gelatin 10%, terbentuk endapan putih (positif tanin). Larutan percobaan sebanyak 1 mL ditambahkan larutan natrium klorida-gelatin (1:10) membentuk endapan putih (positif tanin).

Perlakuan Hewan Coba (Aprilliani *et al.*, 2015)

Hewan percobaan berjumlah 25 ekor dikelompokkan menjadi lima kelompok dan masing-masing kelompok terdiri atas lima ekor. Tikus dikandangkan secara individu beralaskan sekam. Tikus diberi pakan standar 20 g /ekor/ hari dengan air minum *ad libitum*. Sebelum percobaan, tikus diadaptasi selama 7 hari untuk menyeragamkan cara hidup dan pola makan dengan pakan standar, serta membiasakan diri dengan lingkungannya. Kelima kelompok tikus diberi pakan standar selama penelitian.

Pengelompokan Hewan Coba

Sebelum dilakukan perlakuan terjadap hewan coba, dilakukan adaptasi selama 7 hari untuk menyeragamkan pola hidup. Hewan coba dibagi kedalam 5 kelompok perlakuan, sebagai berikut :

- a. Tikus kelompok I merupakan kelompok normal (K0) yang hanya diberi pakan standar selama penelitian dan diberi Na CMC 0,5% pada hari ke-0 hingga ke-9.
- b. Kelompok II merupakan kelompok kontrol negatif (KN) yang diberi Na CMC 0,5% pada hari ke-0 sampai hari ke-9.
- c. Kelompok III merupakan kelompok kontrol positif (KP) yang diberi Silymarin dengan dosis 100 mg/kg BB pada hari ke-0 sampai hari ke-9.
- d. Kelompok IV merupakan kelompok uji 1 yang diberi ekstrak buah delima 200 mg/kg BB (KU1) pada hari ke-0 sampai hari ke-9.
- e. Kelompok V merupakan kelompok uji 2 yang diberi ekstrak buah delima 400 mg/kg BB (KU2) pada hari ke-0 sampai hari ke-9.

kelompok II sampai IV diinduksi selama 1 hari dengan paracetamol dosis 2000 mg/kg BB pada hari ke-9 2 jam setelah diberikan perlakuan sesuai dengan kelompoknya masing-masing. Perbedaan kadar ekstrak buah delima dimaksudkan untuk membandingkan aktivitas hepatoproteksi ekstrak buah

delima dengan standar yang sudah diketahui. Kadar 200-400 mg/kg BB dilakukan karena kadar tersebut masih berada di bawah batas LD50 (letal dosis 50) buah delima, yaitu 565-945 mg/kg BB (Vidal *et al.* 2003).

Pengambilan Sampel Darah

Darah tikus diambil dari pembuluh vena mata *plexus retro orbitalis* (hari ke-11 / setelah 48 jam perlakuan terakhir). Serum dipisahkan dengan sentrifugasi 3000 rpm selama 10-15 menit dengan menggunakan tabung vacutainer yang berisi serum separator.

Pengukuran SGOT dan SGPT

Pengukuran dilakukan dengan metode fotometrik dengan mencampurkan sampel serum dengan reagen. Serum darah dan reagen SGOT/SGPT dicampur pada temperatur ruangan (15-30°C). Serum darah diambil sebanyak 100 µl, kemudian ditambahkan reagen SGOT/SGPT sebanyak 1000 µl dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit. Setelah 5 menit, absorbansi dari campuran diukur selama 3 dengan interval waktu 1 menit setiap pengukuran dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 340 nm. Absorbansi yang terukur kemudian dihitung

untuk mendapatkan kadar SGOT/SGPT. Kadar SGOT dengan menggunakan rumus : $SGOT (U/L) = \Delta Abs./min \times 1746$. Sedangkan, Kadar SGPT dengan menggunakan rumus : $SGPT (U/L) = \Delta Abs./min \times 1768$.

Pengumpulan Data

Pengumpulan data penelitian dilakukan dengan menghitung : hasil rata-rata kadar SGOT dan SGPT dalam serum dinyatakan dalam UI/L pada masing-masing kelompok penelitian.

Analisis Data

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah delima (*Punica granatum L*) terhadap kadar SGOT dan SGPT pada hati tikus, hasil data yang diperoleh dari pengukuran kadar SGOT, SGPT diuji komparatif menggunakan uji ANOVA (Analysis of varians) dengan nilai signifikan pada $P < 0,05$. Pengujian dimulai dengan uji distribusi normalitas dengan uji saphiro wilk, uji homogenitas varian dan dilanjutkan ke uji ANOVA dan *Post Hoc Multiple Comparison* LSD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi

Sampel buah delima merah (*Punica Granatum Linn*) diperoleh

dari supermarket di daerah Bandar Lampung, Lampung, yang telah dideterminasi di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Bandar Lampung, Lampung, hasil menunjukkan bahwa sampel benar merupakan buah delima merah (*Punica Granatum Linn*).

Preparasi Sampel

Bagian tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah buah delima (*Punica Granatum Linn*) yang telah matang dengan warna kulit dan daging buah merah. Sebanyak 5 kg buah delima merah dilakukan preparasi melalui berbagai tahapan, meliputi sortasi basah, pencucian, pengeringan, sortasi kering, penggilingan dan pengayakan. Sehingga didapat serbuk buah delima (*Punica Granatum Linn*) sebanyak 350 gram.

Ekstraksi Buah Delima (*Punica Granatum Linn*)

Sebanyak 350 gram serbuk buah delima (*Punica Granatum LinnI*) dieksraksi secara maserasi dengan etanol 96%. Filtrat yang diperoleh dilakukan pengeringan dengan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental dengan hasil rendemen 11,51%.

Identifikasi Kandungan Kimia

Ekstrak Buah Delima

Identifikasi kandungan kimia buah delima merah (*Punica Granatum Linn*) dilakukan untuk

mengetahui kandungan metabolit aktif yang terekstrak oleh pelarut yang digunakan. Hasil identifikasi kandungan kimia dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Identifikasi Ekstrak Buah Delima Merah (*Punica Granatum Linn*)

Identifikasi	Hasil Pengamatan	Keterangan
Alkaloid	Endapan putih pada dasar tabung (pereaksi mayer)	(+) Positif
Flavanoid	Warna merah	(+) Positif
Tanin	Warna biru kehitaman	(+) Positif

Berdasarkan hasil identifikasi kadungan kimia yang dilakukan pada hasil maserasi buah delima (*Punica Granatum L*) menggunakan pelarut etanol 96% menunjukkan hasil positif bahwa ekstrak buah delima menhgandung senyawa metabolit sekunder Alkaloid, Flavanoid, dan Tanin.

Hasil Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT Serum Darah

Hasil pengukuran kadar SGOT dan SGPT serum darah pada tikus yakni pada kelompok kontrol normal (N0), kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok uji 1 200 mg/kg BB (KU1) dan kelompok uji 2 400 mg/kg BB (KU2) dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rata-Rata Kadar SGOT dan SGPT Serum Darah Tikus Pada Hari ke-11

Kelompok Tikus	Rata-Rata SGOT dan SGPT U/L	
	SGOT (s.b)	SGPT (s.b)
K0	113,19 ± 8,8312	47,44 ± 6,2010
KN	210,68 ± 20,8304	154,99 ± 58,1113
KP	118,29 ± 4,7549	55,69 ± 10,2838
KU1	155,61 ± 10,1652	91,05 ± 8,4710
KU2	137,06 ± 7,8751	65,19 ± 15,5539

Keterangan : K0 (Kontrol Normal), KN (Kontrol Negatif), KP (Kontrol Positif), KU1 (Kelompok Uji 1 200 mg/kg BB), dan KU2 (Kelompok Uji 2 400 mg/kg BB).

Percobaan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa hasil kadar SGPT dan SGOT pada kelompok kontrol negatif menunjukkan nilai yang tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya setelah perlakuan dan kadar SGPT dan SGOT pada kelompok kontrol positif menunjukkan nilai yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok lainnya setelah perlakuan.

Hasil pengukuran kadar SGOT dan SGPT dilakukan uji *One Way ANOVA* dengan taraf signifikansi 0,05 menunjukkan bahwa kelompok kontrol normal, kontrol positif, kontrol negatif, kelompok uji 1 (200mg/kg BB) dan kelompok uji 2 (400mg/kg BB) didapat nilai signifikansi $<0,05$, hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan pada kedua parameter.

Hasil kelompok perlakuan dengan dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB menunjukkan nilai yang rendah dari kontrol negatif yang hanya diberi Na-CMC 0,5% dan paracetamol selama penelitian. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah delima mampu mencegah kerusakan pada hati yang diakibatkan oleh induksi dari paracetamol dosis 2000 mg/kg BB. Dari hasil uji *post hoc* LSD

menunjukkan bahwa dosis 400 mg/kg BB lebih baik dalam mencegah kerusakan akibat paracetamol dibandingkan dengan dosis 200 mg/kg BB, yang menunjukkan semakin tinggi dosis yang digunakan meningkatkan kemampuan ekstrak buah delima dalam mencegah kerusakan hati akibat induksi dari paracetamol. Akan tetapi, dosis 400 mg/kg BB masih berbeda signifikan terhadap kontrol positif untuk kadar SGOT, sehingga perlu adanya peningkatan dosis ekstrak buah delima dan penambahan waktu pemberian sehingga efek yang dihasilkan lebih baik.

Dalam penelitian ini, peningkatan yang signifikan dalam SGOT dan SGPT dalam serum diamati setelah pemberian paracetamol. Enzim penanda ini berasal sitoplasma dan dilepaskan ke dalam sirkulasi setelah kerusakan sel (Abdel-Moneim et al., 2010; Lin et al., 2000). Kebocoran sejumlah besar enzim ke dalam aliran darah dikaitkan dengan nekrosis sentrilobular dan degenerasi balon pada hati. Namun, peningkatan kadar enzim ini secara signifikan menurun dengan pengobatan dengan ekstrak buah delima (*Punica Granatum Linn*) menandakan

bahwa ekstrak buah delima mampu mencegah kerusakan hati.

Pengobatan ekstrak buah delima dapat dikaitkan dengan kemampuannya dalam mencegah peroksidasi lipid oleh antioksidan penangkap radikal (Yuan et al., 2008 ; Matthaiou et al. 2014). Efek antioksidan flavanoid dan tanin ditemukan pada buah delima meningkatkan proses regenerasi. Ini mungkin disebabkan oleh penghancuran radikal bebas, memasok substrat kompetitif untuk lemak tidak jenuh dalam membran dan / atau mempercepat mekanisme perbaikan membran sel yang rusak. Mekanisme kerja senyawa antioksidan dengan cara memberikan elektronnya atau menghentikan reaksi dari radikal bebas, sehingga dapat mencegah reaksi rantai berlanjut dari peroksidasi lemak dan juga protein akibat dampak dari radikal bebas, Dengan demikian kerusakan sel lebih lanjut dapat dicegah.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian uji aktivitas hepatoprotektif pemberian ekstrak buah delima (*Punica Granatum* Linn) terhadap aktivitas enzim SGPT dan SGOT pada tikus putih jantan yang diinduksi paracetamol dosis 2000mg/kg BB diperoleh kesimpulan bahwa

pemberian ekstrak buah delima dengan dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik ($p \leq 0,05$) terhadap kontrol negatif. Ekstrak buah delima dengan dosis 400 mg/kg BB merupakan dosis yang lebih efektif dalam mencegah kerusakan hati jika dibandingkan dengan dosis 200 mg/kg BB. Akan tetapi, masih berbeda bermakna secara statistik ($p \leq 0,05$) pada kadar SGOT jika dibandingkan dengan kontrol positif, sehingga perlu adanya penambahan waktu pemberian dan peningkatan dosis ekstrak untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Apriliani D, Anna P. Roswiem, Waras Nurcholi. 2015. Aktivitas Hepatoproteksi Ekstrak Polifenol Buah Delima (*Punica granatum* L.) Terhadap Tikus Putih Yang Diinduksi Parasetamol. Jurnal Kedokteran Yarsi 23 (3) : 128-142
- Depkes RI. (1995). Matera Medika Indonesia. Jilid VI. Cetakan Keenam. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal.300-304, 306.
- Farnsworth, N.R. (1966). Biological and Phytochemical Screening of Plants. Chicago : Reheis Chemical Company. Journal of Pharmaceuticals Science. 5 (33): 263-264.

- Gaze D.C., 2007. *Peran biomarker jantung yang ada dan baru untuk cardioprotection*. Opini Lancar Investigational Obat 8 (9): 711 PMID 17729182.
- KEMENKES RI. 2017. Situasi Penyakit Hepatitis B di Indonesia Tahun 2017.
- Pondaag F, Moeis E, Waleleng B. 2014. Gambaran Enzim Hati pada Dewasa Muda dengan Obesitas Sentral. Jurnal e-Clinic (eCI) vol 2. No 2.
- Ulfa M. 2008. Efek hepatoprotektif ekstrak etil asetat daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* Lour.) terhadap mencit jantan galur swiss terinduksi parasetamol. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Vidal *et al.* 2003. Studies on the toxicity of *Punica granatum* L. whole fruit extracts. *Ethnopharmacology* 89 : 0378- 8741.
- Yoon *et al.*, 2016. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity : a Comprehensive Update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. USA
- Yuan D, Yingni PAN, Yan Chen, Toshio Uno, Shahui Zhang, Yoshihiro Kano, 2008, An improved method for basic hydrolysis of isoflavon malonylglucosides and quality evaluation of Chinese soy materials, *Chem. Pharm. Bull.*, 56(1), 1-6.