

Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Herba Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) terhadap Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid

Hepatoprotective Activity of Ethanol Extract of Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) against Male Wistar Rats Induced by Isoniazid

Galar Sigit Prasuma^{1*}, Elok Nabila Qotrunnada¹, Shintia Lintang Charisma¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. KH. Ahmad Dahlan, Kembaran, Banyumas 53182, Indonesia

*Corresponding author email: prasmagalars@gmail.com

ABSTRAK

Hepatoprotektor merupakan suatu senyawa yang memiliki kemampuan untuk melindungi hati dari kerusakan akibat senyawa-senyawa hepatotoksik. Kerusakan hati dapat diamati melalui peningkatan kadar enzim serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) dan serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT). Enzim tersebut akan meningkat jumlahnya dalam darah saat organ hati mengalami stres oksidatif. Beberapa senyawa bahan alam yang memiliki potensi sebagai agen hepatoprotektor adalah flavonoid, fenol alkaloid dan terpenoid. Salah satu tanaman yang memiliki kandungan senyawa tersebut adalah tapak liman (*Elephantopus scaber* L.). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi efek hepatoprotektor dari ekstrak etanol herba tapak liman pada rentang dosis 150 mg/kgBB – 300mg/KgBB pada hewan uji tikus wistar jantan yang telah diinduksi agen hepatotoksik berupa isoniazid. Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan desain *pretest and posttest control group* dengan menggunakan sebanyak 24 ekor tikus yang terbagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok I (kontrol normal), kelompok II (isoniazid 50mg/kgBB), kelompok III (kurkuminoid 100mg/kgBB, isoniazid 50mg/kgBB), kelompok IV (tapak liman 150mg/kgBB, isoniazid 50mg/kgBB), kelompok V (tapak liman 300mg/kgBB, isoniazid 50mg/kgBB), dan kelompok VI (tapak liman 450mg/kgBB, isoniazid 50mg/kgBB), yang diinduksi secara peroral selama 14 hari. Pengukuran kadar SGOT dan SGPT dilakukan tiga kali pengulangan pada hari ke 0, 7, dan 14. Hasil pengukuran kadar SGOT dan SGPT pada hari ke-7 secara statistik menunjukkan adanya kenaikan yang signifikan pada kelompok II-VI akibat pemberian isoniazid. Pada hari ke-14, kelompok kontrol positif maupun kelompok ekstrak herba tapak liman secara signifikan mengalami penurunan kadar SGOT dan SGPT yang mendekati nilai normal.

Kata kunci: *Elephantopus scaber* L., hepatoprotektor, isoniazid, SGOT, SGPT

ABSTRACT

A hepatoprotector is a compound that can protect the liver from damage caused by hepatotoxic compounds. Liver damage can be observed through increased levels of the enzymes serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) and serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT). This enzyme will increase in quantity in the blood when the liver experiences oxidative stress. Several natural compounds that have the potential as hepatoprotective agents are flavonoids, phenol alkaloids, and terpenoids. One plant that contains these compounds is ironweed (*Elephantopus scaber* L.). This research aimed to determine the potential hepatoprotective effect of the ethanol extract of ironweed aerial parts at a dose of 150 mg/kgBW – 300mg/kgBW in male Wistar rats induced by a hepatotoxic agent of isoniazid. This type of research is an experimental laboratory with a *pretest and posttest control group* design using 24 mice divided into six groups, they were group I (normal control), group II (isoniazid 50mg/kgBW), group III (curcuminoid 100mg/kgBW, isoniazid 50mg/kgBW), Group IV (ironweed extract 150mg/kgBW, isoniazid 50mg/kgBW), group V (ironweed extract 300mg/kgBW, isoniazid 50mg/kgBW), and group VI (ironweed extract 450mg/kgBW, isoniazid 50mg/kgBW), that were induced orally for 14 days. SGOT and SGPT levels were measured three times on days 0, 7, and 14. SGOT and SGPT levels on the 7th day significantly increased in groups II-VI due to isoniazid administration. Still, on the 14th day, the positive control and ironweed extract groups significantly reduced SGOT and SGPT levels to close to their respective normal values.

Keywords: *Elephantopus scaber* L., hepatoprotector, isoniazid, SGOT, SGPT

Pendahuluan

Salah satu terapi yang digunakan pada penyakit tuberkulosis adalah Isoniazid (INH) yang merupakan

agen anti-mycobacterial sintesis lini pertama baik sebagai terapi aktif maupun monoterapi profilaksis kekambuhan yang lebih baik dibandingkan jenis Obat

Anti Tuberkulosis (OAT) lainnya (Lei et al., 2021). Mycobacterium tuberculosis sangat peka terhadap Isoniazid yang dimetabolisme oleh enzim hati CYP450 menghasilkan asetil hidrazin yang merupakan senyawa radikal dan bersifat toksik terhadap hati (Siregar, 2015) toksisitas tersebut ditandai dengan gejala klinis yang dapat timbul mulai 4 minggu setelah pengobatan (Metushi et al., 2016).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nataprawira et al. (2021) menyebutkan bahwa resiko kejadian hepatotoksik pada anak lebih sering terjadi dengan persentase 3,5%-15,2%. Beberapa wilayah di Indonesia telah melaporkan tingkat kejadian hepatotoksitas akibat pemberian OAT seperti di Padang sebesar 15% dan Bandung sebesar 3,5%.

Aktivitas adanya kerusakan atau diagnosa penyakit hati dapat diketahui melalui kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT). Adanya gangguan integritas dalam membran plasma membawa kedua enzim tersebut menuju ekstraseluler dan masuk ke dalam pembuluh darah akibat adanya kerusakan pada hati, sehingga kadar enzim tersebut akan meningkat dan menjadi salah satu diagnosis adanya drug induced liver injury (DILI) (Ho, W.Y. et al., 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Battu et al., (2012) menunjukkan kerusakan pada hepatosit oleh induksi CCl₄ dapat diminimalisir oleh aktivitas antioksidan dengan perbaikan kadar enzim SGPT dan SGOT. Efek hepatoprotektor dapat diperoleh dengan pemanfaatan aktivitas antioksidan suatu tumbuhan untuk mencegah kerusakan hepatosit.

Tapak liman dari keluarga Asteraceae memiliki aktivitas sebagai antioksidan dengan nilai IC₅₀ sebesar 93.1 µg/ml (Das dan Bandyopadhyay, 2015). Ekstrak etanol tapak liman secara potensial memiliki aktivitas hepatoprotektor pada tikus dengan stres oksidatif yang diinduksi alkohol karena peran antioksidan atau kandungan senyawa fenol yang tinggi (Ho, et al., 2012). Menurut Hiradeve dan Rangari (2014), tapak liman secara empiris digunakan untuk antiinflamasi, diuretika, dan penurun demam. Menurut Huang et al. (2013), senyawa deoksielefantopin memiliki potensi sebagai hepatoprotektif terhadap lipopolisakarida/D-galaktosamin pada tikus dengan hepatitis fulminant melalui beberapa jalur anti inflamasi.

Penelitian mengenai efek hepatoprotektor pada tapak liman cukup banyak dilakukan, namun belum ada penelitian yang dilakukan terkait aktivitas hepatoprotektor tapak liman akibat efek hepatotoksik isoniazid. Berdasarkan potensi tersebut, perlu dilakukan penelitian terkait uji aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol herbaekstra tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) yang diinduksi isoniazid terhadap keseluruhan bagian tanaman (Mar'lyah, 2021). untuk menggali lebih dalam tumbuhan lain yang memiliki potensi sebagai hepatoprotektor.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Bahan utama tanaman Tapak Liman didapatkan dari desa Lolong, Kecamatan Karanganyar, Jawa Tengah, etanol 70%, aquadest, methanol, kurkuminoid, Na CMC, EDTA, n-Heksan, etil asetat, isoniazid generic, reagen SGOT SGPT (Glory Diagnostic), pereaksi AlCl₃, FeCl₃, Dragendorff, dan pereaksi Liebermann-Burchard. Hewan uji sebanyak 24 ekor tikus Jantan galur wistar yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi UMP.

Alat yang digunakan antara lain timbangan analitik, bejana maserasi, cawan penangas air, *vacuum rotary evaporator*, pisau, blender, sonde oral tikus, mikrotube, tabung EDTA, ayakan 40 mesh, sentrifuga, spuit injeksi, tabung hematokrit, plat KLT dan fotometer.

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan ekstrak.

Tapak liman dicuci bersih dan ditimbang sebanyak 1 kg dan dikeringkan (Lia et al., 2020) kemudian dihaluskan dengan blender menjadi serbuk dan diayak dengan ayakan 40 mesh (Rachmadiarti, et al., 2019) dan diekstrak dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% sebanyak 2 L (Sri et al., 2021) selama 3x24 jam disertai pengadukan setiap 1x24 jam. Dan dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali. Hasil ekstraksi diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C dan penangas air hingga diperoleh ekstrak kental (Sri et al., 2021). Dihitung rendemen dan kadar air.

2. Skrining fitokimia

Skrining dilakukan dengan metode Kromatografi Lapis Tipis lempeng silika gel F254 dengan fase gerak n-heksana dan etil asetat (1:1), sampel ekstrak 10% dalam metanol dengan pereaksi spesifik, yaitu senyawa flavonoid menggunakan pereaksi AlCl₃, alkaloid menggunakan Dragendorff, terpenoid, dan steroid menggunakan Liebermann-Burchard.

3. Uji aktivitas hepatoprotektor

Uji aktivitas ini melibatkan hewan uji tikus sebagai subjek uji dan telah mendapatkan kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan UMP dengan nomor registrasi KEPK/UMP/04/I/2023. Sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar terbagi dalam 6 kelompok diadaptasi selama 7 hari yang terdiri dari kelompok kontrol normal (Na CMC 1%), kontrol negatif (isoniazid 50 mg/kgBB), kontrol positif (kurkuminoid 100mg/kgBB; Isoniazid 50 mg/kgBB) (Paul et al., 2019) dan kelompok perlakuan dosis ekstrak herba tapak liman (150, 300, 450mg/kgBB; isoniazid 50mg/kgBB) induksi secara peroral selama 14 hari penelitian. (Rahayu et al., 2018).

4. Pengukuran kadar SGOT, SGPT

Pengujian dilakukan pada hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 (Rahayu et al., 2018). Sampel darah dari mata bagian sinus retro-orbitalis dengan menusukkan tabung hematokrit pada kemiringan 45°. Sebanyak 1 mL darah ditampung dalam tabung EDTA dan didiamkan pada suhu kamar selama 30 menit untuk kemudian divorteks kecepatan 3000 rpm untuk mendapatkan serum dengan pengujian yang dilakukan segera. Sebanyak 100 µl serum dimasukkan kedalam tabung reaksi dan ditambahkan dengan 1000 µl substrat x-oksoglutarat dan L-alanine atau campuran reagen I dan reagen II (1:4) (Firman et al., 2017). Reagen II dari masing-masing uji terdiri dari 2-Oksoglutarat dan NADH, pada uji SGPT reagen I terdiri dari L-alanin, LDH, dan Triss buffer pH 7,5 dan pada SGOT reagen I terdiri dari L-aspartat, MDH, LDH, dan tris buffer pH 7,5. Setelah reagen II ditambahkan, sampel diukur menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 340 nm Hasil pengukuran kadar SGOT dan SGPT dilaporkan dalam satuan U/L.

Analisis Data

Kadar SGOT dan SGPT masing-masing dianalisis dengan uji non parametrik Kruskal-Wallis uji Mann Whitney menggunakan perangkat lunak SPSS 25.0. Perbedaan nilai dianggap bermakna jika nilai sig.<0,05 (tingkat kepercayaan 95%).

Hasil dan Pembahasan

Tapak liman diperoleh dari desa Lolong, Kecamatan Karanganyar, Kabupaten Pekalongan. Selanjutnya determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Hasil determinasi menyatakan bahwa tapak liman yang digunakan termasuk spesies *Elephantopus scaber* L dengan No.346-S.Ket.Det/L.BioFar-F.Far/III/2023 sebagai nomor koleksi.

Hasil pemeriksaan uji organoleptis pada sediaan ekstrak etanol herba tapak liman didapatkan ekstrak kental, berwarna coklat kehitaman, rasa pahit dan tidak berbau. Hal ini memenuhi pemerian ekstrak etanol herba tapak liman menurut Farmakope Herbal Indonesia (Depkes, 2017). Dari 200 g serbuk simplisia tapak liman diperoleh sediaan ekstrak kental dengan bobot 31,9 g dengan nilai rendemen ekstrak herba tapak liman sebesar 15.95%. Sehingga memenuhi syarat rendemen ekstrak kental berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia yaitu hasil rendemen tidak kurang dari 5,5% (Depkes, 2017). Hasil rata-rata kadar air pada ekstrak dari 3 replikasi yang dilakukan adalah $6,47\% \pm 1,38$. Hasil yang diperoleh memenuhi parameter kadar air ekstrak etanol herba tapak liman menurut Farmakope Herbal Indonesia yaitu kadar air ekstrak etanol herba tapak liman tidak lebih dari 12% (Depkes, 2017).

Prinsip dari pemeriksaan SGOT mengkatalis gugus amino dari L-aspartate ke 2-Oksoglutarat menghasilkan L-glutamat dan oksaloasetat. Oksaloasetate tereduksi menjadi L-malate oleh enzim MDH dan NADH teroksidasi menjadi NAD⁺. Banyaknya NADH yang teroksidasi hasil penurunan serapan (absorban) berbanding langsung dengan aktivitas SGOT. Sedangkan prinsip dari pemeriksaan SGPT mengkatalis transfer gugus amino dari L-alanin ke 2-oksoglutarat menghasilkan piruvat dan L-glutamat. Piruvat yang terbentuk direduksi oleh dehidrogenase laktat (LDH) untuk menghasilkan laktat dengan oksidasi NADH menjadi NAD⁺. Nilai penurunan absorbansi NADH sebagai pengukur perubahan piruvat menjadi laktat, sebanding dengan aktivitas SGPT dalam sampel yang diukur secara fotometrik dengan panjang gelombang 340 nm. Penggunaan reagen SGPT dan SGOT bersifat spesifik untuk pengukuran kadar enzim ALT maupun AST tubuh dengan sampel berupa serum. Parameter yang digunakan untuk kadar normal SGPT dan SGOT pada hewan uji berupa tikus menurut BPOM (2020) adalah kadar SGOT (45 U/L-100U/L) dan SGPT (10 U/L-50 U/L). Berdasarkan uji Kruskal-Wallis pada rata-rata kadar SGOT dan SGPT, secara statistik menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dengan penurunan rata-rata kadar SGOT dan SGPT dengan nilai signifikansi 0,000 untuk SGOT dan 0,002 untuk SGPT.

Nilai rata-rata kadar SGPT kelompok K.I sebagai kontrol normal sebesar 30 U/L sedangkan pada kelompok kontrol negatif dengan pemberian isoniazid dosis 50 mg/kgBB mengalami kenaikan kadar SGOT 126 U/L dan SGPT hingga 74,5 U/L selama induksi 14 hari melebihi batas normal yaitu SGOT 45 U/L-100U/L dan SGPT 10 U/L-50 U/L. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian isoniazid tunggal dosis 50 mg/kgBB pada tikus jantan galur wistar secara per oral selama 14 hari menimbulkan kejadian hepatotoksitas (Rahayu et al., 2018; Li et al., 2018; Adhityasmara dan Ramonah, 2022).

Pada kelompok positif (K.3) dengan pemberian kurkuminoid 100 mg/kgBB hingga hari ke-14 menurunkan kadar SGOT dan SGPT yang membuktikan kurkuminoid dosis 100 mg/kgBB memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor. Pada kelompok yang diberikan perlakuan ekstrak etanol herba tapak liman pada hari ke-14 juga menunjukkan penurunan kadar SGOT dan SGPT mendekati kadar SGOT dan SGPT tikus pada hari ke-0 sebelum perlakuan, seperti pada pemberian kurkuminoid sebagai kontrol positif (K.3).

Semua kelompok yang diberikan perlakuan mengalami kenaikan kadar SGOT dan SGPT pada hari ke-7 yang dengan signifikan mengalami penurunan kembali kadar mendekati normal pada pemeriksaan hari ke-14 setelah perlakuan. hal ini menunjukkan baik kurkuminoid dan ekstrak etanol herba tapak liman memiliki potensi sebagai hepatoprotektor pada penggunaan obat yang bersifat hepatotoksik seperti isoniazid.

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia

Rf	Uji fitokimia	Pereaksi semprot	Perubahan warna	Hasil
0,68; 0,88	Flavonoid	AlCl ₃	Bercak kuning kecoklatan	(+)
0,75; 0,81	Fenol	FeCl ₃	Bercak hitam	(+)
0,68; 0,88	Alkaloid	Dragendorff	Orange-merah	(+)
0,33; 0,75	Terpenoid atau steroid	Pereaksi Liebermann-Burchard, dipanaskan 110°C selama 10 menit	Bercak hijau-biru	(+)

Keterangan (+) : Terdeteksi (-) : Tidak terdeteksi (Kinam et al., 2021).

Tabel 2. Rata-rata kadar SGPT

Perlakuan	SGPT (U/l)		
	Hari-0	Hari-7	Hari-14
K.1	30,25 ±5,76	30,75 ±5,67	30 ±4,64
K.2	25 ±5,43	56,75 ±5,63	74,5 ±6,10
K.3	26,75 ±5,93	38 ±6,96	26,25 ±5,40
P.1	25,5 ±7,02	31,5 ±6,18	26,5 ±7,02
P.2	25 ±7,18	29,25 ±6,98	24 ±7,81
P.3	19 ±7,11	26,25 ±8,70	19,5 ±4,39

Keterangan K.1: kontrol normal, K.2: kontrol negatif, K.3: kontrol positif, P.1: dosis 150 mg, P.2: dosis 300 mg, P.3): dosis 450 mg.

Tabel 3. Rata-rata Kadar SGOT

Perlakuan	SGOT (U/l)		
	Hari-0	Hari-7	Hari-14
K.1	79,99 ±9,13	81,25 ± 8,23	81 ±8,80
K.2	76,73 ±7,84	121,25 ±5,31	126 ±4,74
K.3	72,6 ±5,75	80,5 ± 6,8	74,25 ±7,79
P.1	79,1 ±3,68	86,25 ± 6,57	76,5 ±4,15
P.2	80,42 ±6,81	88 ± 6,52	80,5 ±5,32
P.3	64,24±13,63	72,75 ±11,78	63,5 ±14,15

Keterangan K.1: kontrol normal, K.2: kontrol negatif, K.3: kontrol positif, P.1: dosis 150 mg, P.2: dosis 300 mg, P.3): dosis 450 mg.

Tabel 4. Selisih Kadar SGPT dan SGOT

Perlakuan	SGPT (U/l)		SGOT (U/l)	
	Hari 0-7	Hari 7-14	Hari 0-7	Hari 7-14
K.1	0,5	-0,75	1,26	-0,25
K.2	31,75	17,75	44,52	4,75
K.3	11,25	-11,75	7,9	-6,25
P.1	6	-5	7,15	-9,75
P.2	4,25	-5,25	7,58	-7,5
P.3	7,25	-6,75	8,51	-9,25

Keterangan K.1: kontrol normal, K.2: kontrol negatif, K.3: kontrol positif, P.1: dosis 150 mg, P.2: dosis 300 mg, P.3): dosis 450 mg.

Pada pemberian ekstrak etanol herba tapak liman dengan dosis 450 mg/kgBB pada kelompok VI (P.3) memiliki terjadi penurunan SGPT lebih bermakna dibandingkan kelompok perlakuan lain dengan selisih penurunan SGPT -6,75 U/L sebesar 25,71% memberikan potensi hepatoprotektor sebagai dosis efektif dibandingkan perlakuan (P.1) dosis tapak liman 150 mg/kgBB dengan penurunan -5 U/L sebesar 15,87% (P.2) dosis tapak liman 300 mg/kg BB dengan penurunan -5,25 U/L sebesar 17,95%. Hanya kelompok negatif (K.2) yang mengalami kenaikan SGOT dan SGPT secara signifikan selama 14 perlakuan. Nilai selisih dalam negatif tidak berpengaruh buruk selama kadar SGOT dan SGPT masih dalam rentan kadar normalnya. Semakin besar persentase penurunan kadarnya semakin besar potensi aktivitas sebagai

hepatoprotektornya. Kelompok negatif (K.2) mengalami kenaikan kadar SGOT dan SGPT secara signifikan pada hari ke-0 yang terus meningkat hingga hari ke-14. Hal ini membuktikan bahwa pemberian isoniazid tunggal 50 mg/kgBB mampu meningkatkan kejadian hepatotoksik. Pada kelompok yang diberikan perlakuan baik kurkuminoid sebagai kontrol positif maupun ekstrak etanol tapak liman memiliki potensi sebagai hepatoprotektor dibuktikan dengan pemeliharaan kadar SGOT dan SGPT yang mendekati normal sebelum diberikan perlakuan.

Berdasarkan toksisitasnya, tapak liman dengan dosis oral hingga 2000 mg/kg tidak bersifat toksik. Penelitian lain menunjukkan ekstrak dengan fraksi menggunakan etanol memiliki potensi hepatoproteksi lebih besar dibandingkan pelarut lain

seperti n-heksana dan metanol (Battu et al., 2012). Pada penelitian lain juga menyebutkan tidak ada kasus kematian pada hewan uji pada perlakuan selama 14 hari dengan pemberian ekstrak etanol herba tapak liman dengan dosis batas 5000 mg/kgBB (Ho et al., 2012) sehingga pemilihan konsentrasi tapak liman penelitian ini lebih rendah dari dosis akut dalam toksikologi oral (5000 mg/kgBB). Sehingga memiliki keamanan yang tervalidasi sebagai fungsinya sebagai antioksidan (Ho et al., 2012).

Kesimpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba tapak liman memiliki aktivitas hepatoprotektor dengan dosis efektif 450 mg/kgBB.

Daftar Pustaka

- Linza, A. et al. 2014. Dose-response effects of elephantopus scaber methanolic extract on n-nitrosodiethylamine-induced hepatotoxicity in rats. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11(4), 362–370. <https://doi.org/10.3724/SpJ.1009.2013.00362>.
- Adhityasmara and Ramonah. 2022. Efek hepatoprotektor ekstrak etanol batang bajakah. *Jurnal Ilmiah Sains*, 22(1), 40–48.
- Adnan, J. et al. 2018. Pengaruh pemberian ekstrak air rosella (*Hibiscus sabdariffa* L) terenapsulasi maltodextrin terhadap peroksidasi lipid hati dan ginjal tikus Wistar jantan yang diinduksi isoniazid-rifampisin. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 22(1), 31–34. <https://doi.org/10.20956/mff.v22i1.5695>.
- Akhlaghi, M. and Bandy, B. 2009. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 46(3), 309–317. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.12.003>.
- Ayunawati, I.K., Rosyidah, I. and Umaysaroh, U. 2018. Hasil pemeriksaan led metode westergren antara antikoagulan edta dan natrium sitrat 3,8%. *Jurnal Insan Cendekia*, 4(2). <https://doi.org/10.35874/jic.v4i2.312>
- Bachmid, N. 2015. Uji aktivitas antikolesterol ekstrak etanol daun patikan emas (*Euphorbia prunifolia* Jacq.) pada tikus Wistar yang hiperkolesterolemia. *Jurnal MIPA*, 4(1), 29. <https://doi.org/10.35799/jm.4.1.2015.6901>.
- Bahri, A. 1981. Acetylhydrazine hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 60(3), 561–569. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(81\)90343-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(81)90343-4).
- Batu, G. R. et al., 2012. Antihepatotoxic effect of Elephantopus scaber L. on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Recent Research in Science and Technology*, 4(4).
- Bayani, F. 2016. Analisis fenol total dan uji aktivitas antioksidan dari ekstrak buah sentul (*Sandoricum koetjape* Merr). *Hydrogen: Jurnal Kependidikan Kimia*, 4(1), 55. <https://doi.org/10.33394/hjkk.v4i1.47>.
- Charan, J. and Kantharia, N. D. 2013. How to calculate sample size in animal studies? *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(4), 303–306. <https://doi.org/10.4103/0976-500x.119726>.
- D'abrosca, B. et al. 2006. Annurcoic acid: A new antioxidant ursane triterpene from fruits of cv. Annurca apple. *food chemistry*, 98(2), 285–290. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.072>.
- Das, M. and Bandyopadhyay, A. 2015. Promising phytomedicines from *Elephantopus scaber* L: A review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(3), 1508–1518.
- Fajriaty, I., Ih, H. and Setyaningrum, R. 2018. Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis dari ekstrak etanol daun bintangur (*Calophyllum soulattri* Burm. F.). *Jurnal Pendidikan Informatika dan Sains*. 7(1).
- Firman, G.T.A., Rahminiwati, M. and Wiendarlina, I.Y. 2017. Aktivitas hepatoprotektor kombinasi ekstrak air pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) dan ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa* Linn) terhadap tikus putih jantan Sprague Dawley. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 13–28. <https://doi.org/10.33751/jf.v7i1.797>.
- Fitria, L. et al. 2018. Profil reproduksi jantan tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) galur Wistar stadia muda, pradewasa, dan dewasa. *Jurnal Biologi Papua*, 7(1), 29–36. <https://doi.org/10.31957/jbp.429>.
- Hardiningtyas, S.D., Purwaningsih, S. and Handharyani, E. 2014. Aktivitas antioksidan dan efek hepatoprotektif daun bakau api-api putih. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 17(1). <https://doi.org/10.17844/jphpi.v17i1.8140>.
- Harmanto, N., Nando, A. and Tjahjadi, V.K. 2019. Efek segera jamu X terhadap kadar asam urat darah melawan hiperurisemia. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(2).
- Hasan, H. et al. 2022. Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan kulit batang matoa (*Pometia pinnata*) dengan metode 1,1-diphenyl-2 picrylhydrazyl (DPPH). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(3), 67–73. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v2i1.10995>.
- Hawas, U.W. et al. 2013. A new flavonoid C-glycoside from *Solanum elaeagnifolium* with hepatoprotective and curative activities against paracetamol-induced liver injury in mice. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 68, 0019. <https://doi.org/10.5560/znc.2013.68c0019>.
- Heryana, A. 2020. *Etika Penelitian*. <https://doi.org/10.13140/rg.2.2.13880.16649>.
- Hiradeve, S.M. and Rangari, V.D. 2014. A review on pharmacology and toxicology of *Elephantopus scaber* Linn. *Natural Product Research*, 28(11), 819–830. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.883394>.
- Hiradeve, S.M. and Rangari, V.D. 2014. *Elephantopus scaber* Linn.: A review on its ethnomedical, phytochemical and pharmacological profile. *Journal of Applied Biomedicine*, 12(2), 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2014.01.008>.
- Ho, W.Y. et al. 2012. Hepatoprotective activity of *Elephantopus scaber* on alcohol-induced liver damage in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/417953>.
- Huang, C.-C. et al. 2013. Hepatoprotective effect and mechanistic insights of deoxyelephantopin, a phyto-sesquiterpene lactone, against fulminant hepatitis. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(3), 516–530. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.01.013>.
- Hung, H.-F. et al. 2011. *Elephantopus scaber* inhibits lipopolysaccharide-induced liver injury by suppression of signaling pathways in rats. *American Journal of Chinese Medicine*, 39(04), 705–717. <https://doi.org/10.1142/s0192415x11009147>.
- Hussain, Z., Zhu, J. and Ma, X. 2021. Metabolism and hepatotoxicity of pyrazinamide, an antituberculosis

- drug', *Drug Metabolism and Disposition*, 49(8), 679–682. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000389>.
- Kementrian Kesehatan RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Indonesia
- Khan, R.A., Khan, M.R. and Sahreen, S. 2012. CCl₄-induced hepatotoxicity: Protective effect of rutin on P53, Cyp2e1 and the antioxidative status in rat. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 178. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-178>.
- Kinam, B.O.I. et al. 2021. Skrining fitokimia dan profil klt ekstrak dan fraksi dari daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) serta uji DPPH. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 14, 339–347. <https://doi.org/10.25026/mpc.v14i1.600>.
- Kurniawan, J. and Bangsawan, P.I. 2014. Hepatoprotector effect etanolic extract of aloe vera against malondialdehyde (MDA) levels in plasma male Wistar rat (*Rattus norvegicus*) induced paracetamol'. *Journal Pharmacy of Tanjungpura*.
- Lahamendu, B., Bodhi, W. and Siampa, J.P. 2019. Uji efek analgetik ekstrak etanol rimpang jahe putih (*Zingiber officinale* Rosc.var. *Amarum*) pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 8(4), 927. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29372>.
- Laillah, M., Putra, R.M. and Suyanto, S. 2021. Strategi pengendalian tuberkulosis di Puskesmas Pekanbaru Kota, Tenayan Raya dan Simpang Tiga Kota Pekanbaru. *Jurnal Ilmu Lingkungan*, 15(2), 168. <https://doi.org/10.31258/jil.15.2.p.168-177>.
- Lall, N. et al. 2016. In vitro and in vivo antimycobacterial, hepatoprotective and immunomodulatory activity of *Euclea natalensis* and its mode of action. *Journal of Ethnopharmacology*, 194, 740–748. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.060>.
- Lei, S., Gu, R. and Ma, X. 2021. Clinical perspectives of isoniazid-induced liver injury. *Liver Research*, 5(2), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2021.02.001>.
- Li A. A. et al. 2018. Case report of isoniazid-related acute liver failure. *Diseases*, 6(2), 40. doi: 10.3390/diseases6020040.
- Lin, J. et al. 2011. Hepatoprotection in a rat model of acute liver damage through inhibition of Cyp2e1 activity by total alkaloids extracted from *Rubus alceifolius* Poir. *International Journal of Toxicology*, 30(2), 237–243. <https://doi.org/10.1177/1091581810390711>.
- M Thuawaini, M., Al-Farhaan, M.B.G. and F Abbas, K. 2019. Hepatoprotective and nephroprotective effects of the aqueous extract of turmeric (*Curcuma longa*) in rifampicin and isoniazid-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 293–298. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i3.30419>.
- Masino, S.A. Et Al. 2011. A Ketogenic Diet Suppresses Seizures In Mice Through Adenosine A1 Receptors', *Journal Of Clinical Investigation*, 121(7), Pp. 2679–2683. Available At: <https://doi.org/10.1172/jci57813>.
- Mcgill, M.R. 2016. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *Excli Journal*, <https://doi.org/10.17179/excli2016-800>.
- Metushi, I., Uetrecht, J. and Phillips, E. 2016. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: Then and now. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(6), 1030–1036. <https://doi.org/10.1111/bcp.12885>.
- Miltonprabu, S. et al. 2017. Hepatoprotective effect of quercetin: From chemistry to medicine. *Food and Chemical Toxicology*, 108, 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.034>.
- Nataprawira, H.M., Aliyannissa, A. and Febrianti, S.A. 2021. Unusual recurrence of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children: A case series. *American Journal of Case Reports*, 22. <https://doi.org/10.12659/ajcr.930828>.
- Nofita, D., Sari, S.N. and Mardiah, H. 2020. Penentuan fenolik total dan flavonoid ekstrak etanol kulit batang matoa (*Pometia pinnata* J.R& G.Forst) secara spektrofotometri. *Chimica Et Natura Acta*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.24198/cna.v8.n1.26600>.
- Oktaviantari, D.E., Feladita, N. and Agustin, R. 2019. Identification of hydroquinones in cleaning bleaching soap face at three beauty clinics in bandar lampung with thin layer chromatography and Uv-Vis spectrophotometry. *Jurnal Analis Farmasi*, 6(2).
- Palawe, C.Y., Kairupan, C.F. and Lintong, P.M. 2021. Efek hepatoprotektif tanaman obat. *Medical Scope Journal*, 3(1), 61. <https://doi.org/10.35790/msj.3.1.2021.33542>.
- Paul, J. et al. 2019. Therapeutic effect of *Nigella sativa* oil in hepatotoxicity induced by isoniazid in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53(2), 242–249. <https://doi.org/10.5530/ijper.53.2.32>.