

**Artikel Penelitian**

# Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) terhadap Aktivitas Alkalin Fosfatase Serum Tikus yang diinduksi Karbon Tetraklorida

## Hepatoprotective Activity of Ethanolic Extract of *Sida rhombifolia* L. Leaf in CCl<sub>4</sub>-induced Rats

Nisa Isneni Hanifa<sup>1\*</sup>, Wahyu Widyaningsih<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Jl Majapahit No.62, Kota Mataram, NTB 83115, Indonesia

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Jl. Prof. DR. Soepomo, Kota Yogyakarta, DI Yogyakarta 55164, Indonesia

\*E-mail: [nisa.isneni.hanifa@unram.ac.id](mailto:nisa.isneni.hanifa@unram.ac.id)

### Abstrak

Hati merupakan organ yang berperan dalam sistem pertahanan dan metabolik tubuh. Hati dapat mengalami penurunan fungsi fisiologi dan bahkan mengalami kerusakan. Penyebab utama kerusakan jaringan hati adalah stres oksidatif. Daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) dilaporkan memiliki kandungan senyawa fenol dan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun sidaguri terhadap aktivitas enzim alkalin fosfatase (ALP) serum tikus yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental dengan desain kelompok kontrol. Empat kelompok tikus diberi perlakuan CMC-Na serta ekstrak daun sidaguri dosis 25, 50 dan 100 mg/kgBB selama 21 hari, lalu diinduksi karbon tetraklorida (dosis 1 ml/kgBB) i.p. satu jam setelah diberi sampel uji. Terdapat satu kelompok kontrol tanpa induksi karbon tetraklorida. Semua tikus pada kelompok ditentukan aktivitas ALP serum pada hari 22. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga dosis ekstrak etanol daun sidaguri dapat memproteksi hati dari senyawa toksik. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun sidaguri dosis 25, 50, dan 100 mg/kgBB memiliki efek hepatoprotektif.

Kata kunci: hepatoprotektif, alkalin fosfatase, daun sidaguri

### Abstract

The liver is an organ that plays a role in the body's defense and metabolic systems. The liver can experience a decline in physiological function and even experience damage. Oxidative stress is the main cause of liver damage. *Sida rhombifolia* L. has known contain phenol and flavonoid compounds which act as antioxidants. The aim of this study was to determine the

hepatoprotective effect of the ethanol extract of sidaguri leaf on Alkaline Phosphatase (ALP) activity of rats serum has been induced by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>). This is an experimental study with a control group design. Four groups of rats were treated with CMC-Na and sidaguri leaf extract (25, 50 and 100 mg/kg b.w daily) for 21 days, then induced with CCl<sub>4</sub> (dose 1 ml/kg b.w) i.p. one hour after being given the test sample. There is one control group without CCl<sub>4</sub> induction. All rats in the group were determined for serum ALP activity on day 22. The test results show that three doses of the extract can protect the liver from toxic compounds. From these results, it can be concluded that ethanolic extract of *Sida rhombifolia* leaf at doses of 25, 50 and 100 mg/kg b.w. daily can protect the liver from oxidative stress.

Keywords: hepatoprotective, Alkaline phosphatase, *Sida rhombifolia* L.

## PENDAHULUAN

Hati merupakan organ metabolik, sekretorik, dan imunologik. Semua substansi biologis, baik makanan, obat, toksin, dan zat yang diproduksi oleh tubuh dimetabolisme di hati. Bersama dengan ginjal, hati bertindak sebagai sistem detoksifikasi metabolik. Namun, organ hati dapat berfungsi secara optimal jika organ tersebut dalam keadaan baik dan cukup nutrisi. Ketika terdapat banyak toksin dalam tubuh, organ hati dan ginjal tidak dapat berfungsi secara optimal dan tubuh mulai menyimpan toksin dalam jaringan (Corwin, 2009).

Kerusakan sel hati dapat disebabkan oleh adanya stress oksidatif dan inflamasi. Faktor stress oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh. Salah satu model eksperimental yang sering digunakan untuk menginduksi kerusakan hati adalah pemberian karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). Di dalam hati, CCl<sub>4</sub> akan dimetabolisme oleh sitokrom P450 membentuk radikal bebas triklorometil dan *reactive oxygen species* (ROS). Metabolit ini akan memicu reaksi lipid peroksidasi pada membran plasma dan menyebabkan nekrosis pada sel hati (Wahid *et al.*, 2016).

Adanya aktivitas enzim hati dalam darah, salah satunya Alkaline fosfatase (ALP). Peningkatan aktivitas enzim ini dalam darah mengindikasikan adanya kebocoran seluler dan hilangnya fungsi integritas dari membran plasma sel hati (Shah *et al.*, 2010). Sejauh ini, pilihan terapi obat yang tersedia untuk mencegah kerusakan liver dan membantu regenerasi sel hati masih terbatas, sehingga penelitian untuk menemukan agen hepatoprotektif dari bahan alam penting untuk dilakukan (Gulati *et al.*, 2018), salah satunya adalah ekstrak tumbuhan. Potensi kekayaan flora di Indonesia perlu diungkap kemampuan dan efektivitasnya dalam memperbaiki fungsi hati.

Agen hepatoprotektif adalah senyawa yang mampu melindungi bahkan memperbaiki kerusakan jaringan hati yang disebabkan oleh senyawa toksik. Beberapa mekanisme hepatoprotektor antara lain dengan mendetoksifikasi senyawa toksik menggunakan antioksidan baik eksogen dan endogen, meningkatkan regenerasi sel hati, imunostimulan, dan antiinflamasi (Madrigal-santillán *et al.*, 2014).

Herba sidaguri adalah salah satu tanaman obat yang memiliki banyak manfaat. Daun sidaguri diketahui mengandung senyawa fenolik, flavonoid, glikosida, alkaloid, dan tanin (Dhalwal *et al.*, 2007). Kandungan senyawa fenolik dan flavonoid dalam ekstrak tumbuhan telah diketahui bertanggungjawab pada aktivitasnya sebagai antioksidan (Hanifa *et al.*, 2016). Ekstrak etanol daun sidaguri menunjukkan aktivitas antioksidan pada berbagai uji dengan perbandingan asam askorbat, BHA, dan tokoferol asetat (Dhalwal *et al.*, 2007; Narendhirakannan dan Limmy, 2010). Selain itu, Dhalwal *et al.*, (2006) menunjukkan bahwa ekstrak air akar tanaman sidaguri memiliki aktivitas hepatoprotektif terhadap tikus yang diinduksi dengan tioasetamid dan alil alkohol. Penelitian yang dilakukan Poojari *et al.*, (2009) menunjukkan bahwa ekstrak biji sidaguri memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor. Khasiat hepatoprotektor dan aktivitas antioksidan yang dimiliki sidaguri ini diharapkan dapat menjadi alternatif antioksidan alami untuk melindungi hati dari kerusakan yang disebabkan oleh senyawa toksik. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun sidaguri dalam melindungi hati akibat pemberian  $\text{CCl}_4$  yang dilihat dari aktivitas ALP serum tikus.

## BAHAN DAN METODE

### Ekstraksi daun sidaguri

Daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) diperoleh dari Merapi Farma, Sleman, Yogyakarta dan dideterminasi di Laboratorium Ilmu Alam Fakultas MIPA Universitas Ahmad Dahlan. Sebanyak 3 kg daun sidaguri dikeringkan di bawah sinar matahari dengan ditutup kain hitam. Daun kering dihaluskan hingga diperoleh 989 g serbuk kering. Tiap 350 g serbuk kering dimaserasi dengan 2 liter etanol 96% selama 2 hari. Maserat disaring dengan kain flanel kemudian diuapkan di atas penangas air hingga diperoleh ekstrak etanol daun sidaguri.

### Pembuatan larutan induksi $\text{CCl}_4$

Larutan dibuat dengan mencampurkan  $\text{CCl}_4$  dan minyak zaitun dengan perbandingan 1:1 (Ranawat *et al.*, 2010).

### Uji efek hepatoprotektif

Sebanyak 25 ekor tikus putih galur SD (*Sprague Dawley*) umur 1,5 bulan dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor. Kelompok I (normal), hewan uji hanya diberi perlakuan makan dan minum dari awal sampai akhir percobaan (hari ke 1 sampai 21). Kelompok II (kontrol), hewan uji diberi suspensi CMC-Na 1% secara peroral dan  $\text{CCl}_4$  dengan dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal 1 jam setelah perlakuan terakhir. Kelompok III, hewan uji diberi suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 25 mg/kgBB secara peroral dan  $\text{CCl}_4$  dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal 1 jam setelah perlakuan terakhir. Kelompok IV, hewan uji diberi suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 50 mg/kgBB secara peroral dan  $\text{CCl}_4$  dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal 1 jam setelah perlakuan terakhir. Kelompok V, hewan uji diberi suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 100 mg/kgBB secara peroral dan  $\text{CCl}_4$  dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal 1 jam setelah perlakuan terakhir.

Semua kelompok diberi pakan BR II pellet (Japfa Comfeed Indonesia) dan minum ad libitum. Kelompok II, III, IV dan V diberi perlakuan selama 21 hari pada jam yang relatif sama. Pada hari ke 21, semua kelompok tikus kecuali kelompok I, diinduksi CCl<sub>4</sub> dengan dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal satu jam setelah diberi sampel uji untuk mengetahui efek kerusakan hatinya.

Dua puluh empat jam setelah induksi CCl<sub>4</sub>, tikus dipuasakan, kemudian dikorbakan dengan cara dislokasi tulang leher untuk dibedah dan diambil darahnya di vena porta hepatica. Sampel darah didiamkan 30 menit kemudian disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm untuk mendapatkan serum.

#### **Penentuan aktivitas ALP**

Aktivitas ALP ditetapkan dari serum darah berdasarkan reaksi enzimatik menggunakan reagen kit ALP (Sclavo Diagnostic International, Italia) yang dibaca pada panjang gelombang 405 nm dan suhu inkubasi 37°C dengan menggunakan alat Biochemistry analyzer (Caretium NB-201, Shenzhen Kaite Bio-Medical Electronics Technology).

#### **Analisis data**

Hasil diekspresikan sebagai rerata  $\pm$  standar deviasi (SD). Aktivitas ALP dari masing-masing kelompok dianalisis statistik parametrik yaitu analisis varian (ANOVA) satu jalur yang kemudian dilanjutkan dengan uji Post Hoc-LSD. Nilai signifikansi kurang dari 0,05 dianggap berbeda secara signifikan (SPSS for Windows versi 15, IBM).

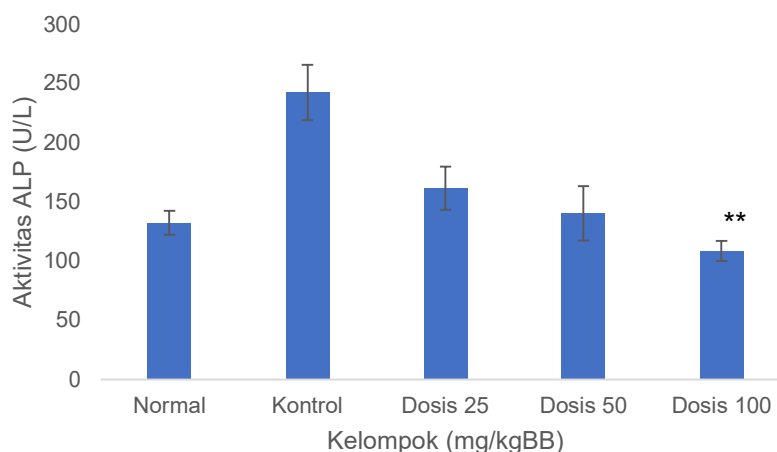
### **HASIL**

#### **Ekstraksi daun sidaguri**

Proses maserasi 989 g serbuk kering daun sidaguri menghasilkan ekstrak etanol daun sidaguri sebanyak 60,59 g. Nilai rendemen ekstrak etanol daun sidaguri yang diperoleh sebesar 6,13%.

#### **Uji efek hepatoprotektif**

Efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun sidaguri dilihat dari nilai aktivitas ALP serum tikus putih galur Sprague Dawley yang telah diinduksi CCl<sub>4</sub>. Nilai aktivitas ALP kelompok normal jika dibandingkan dengan kontrol menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hal ini membuktikan pemberian CCl<sub>4</sub> pada tikus mampu meningkatkan aktivitas ALP serum. Tikus yang diberi pra-perlakuan dengan ekstrak etanol daun sidaguri dosis 25, 50, dan 100 mg/kgBB menunjukkan penurunan signifikan aktivitas ALP serum dari kelompok kontrol (Gambar 1).



**Gambar 1.** Perlakuan ekstrak etanol daun sidaguri menurunkan aktivitas ALP serum tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub>. Aktivitas enzim diukur pada hari 22 (pasca perlakuan) dengan Biochemistry analyzer. Nilai aktivitas ALP disajikan dalam rerata  $\pm$  SD (n=3). Tanda bintang menunjukkan nilai signifikansi uji Post-Hoc LSD, \*p < 0,05 terhadap kelompok normal; \*\*p < 0,005 terhadap kelompok kontrol.

## PEMBAHASAN

Kerusakan hati akibat induksi CCl<sub>4</sub> terlihat dari aktivitas ALP kelompok kontrol yang meningkat dan berbeda signifikan dibanding kelompok normal (p = 0,000). Pada ketiga kelompok pra-perlakuan dengan ekstrak etanol daun sidaguri, aktivitas ALP serum lebih rendah dan berbeda signifikan dibanding kelompok kontrol (p = 0,000). Aktivitas enzim SGPT dan SGOT juga meningkat setelah induksi CCl<sub>4</sub> pada kelompok kontrol, dan pemberian ekstrak etanol daun sidaguri menunjukkan aktivitas enzim SGPT dan SGOT yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol (Irham dan Widyarningsih, 2017). Ketiga dosis ekstrak etanol daun sidaguri memiliki fungsi preventif terhadap hepar dari adanya senyawa toksik yaitu karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). Kemampuan ekstrak etanol daun sidaguri dalam menurunkan aktivitas ALP serum tikus semakin meningkat sebanding dengan semakin besarnya dosis pemberian suspensi ekstrak etanol daun sidaguri.

Model hewan tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub> telah sering digunakan untuk meneliti mekanisme kerusakan hati akut dan kronis, tergantung dosis dan frekuensi injeksi yang digunakan. Berdasarkan efek kerusakan hepatoseluler CCl<sub>4</sub>, model ini juga telah banyak digunakan sebagai model terbaik untuk mengidentifikasi agen hepatoprotektif. Penelitian oleh Wahid *et al.* (2016) berhasil meningkatkan aktivitas ALP dalam darah menggunakan CCl<sub>4</sub> dosis 0,8 ml/kgBB i.p 2 kali per minggu selama 9 minggu untuk menginduksi kerusakan hati kronis. CCl<sub>4</sub> dimetabolisme oleh CYP2E1, CYP2B, dan CYP3A untuk membentuk radikal bebas triklorometil (CCl<sub>3</sub><sup>\*</sup>) yang dapat bereaksi dengan oksigen membentuk radikal triklorometil peroksi (CCl<sub>3</sub>OO<sup>\*</sup>), sebuah spesies yang sangat reaktif, menghasilkan kondisi stres oksidatif. CCl<sub>3</sub>OO<sup>\*</sup> menginisiasi terjadinya reaksi peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan membran sel dan penyakit liver (Simeonova *et al.*, 2014).

Aktivitas enzim hati pada serum digunakan sebagai biomarker penting dalam menilai keparahan kerusakan hepatoseluler. Peningkatan kadar enzim serum menunjukkan hilangnya integritas struktural sel hati, karena secara normal enzim ini berada pada sitoplasma sel hati (Wahid *et al.*, 2016). *Serum glutamate oxaloacetate transaminase* (SGOT), *Serum glutamate pyruvate transaminase* (SGPT), dan serum *alkaline phosphatase* (ALP) adalah parameter yang umum dianalisis dari serum pada semua model hepatoprotektif. Aktivitasnya dalam darah akan meningkat pada pasien dengan akut nekrosis hepatis, hepatitis, dan induksi obat maupun CCl<sub>4</sub> (Delgado-Montemayor *et al.*, 2015; Gulati *et al.*, 2018).

Tubuh memiliki mekanisme untuk melawan stres oksidatif yang disebabkan oleh CCl<sub>4</sub> dengan bantuan antioksidan endogen atau antioksidan eksogen. Salah satu sumber antioksidan adalah tanaman yang mengandung senyawa polifenol dan flavonoid (Fernando dan Soysa, 2014), seperti sidaguri (Mah *et al.*, 2017). Efek hepatoprotektif sidaguri telah dibuktikan oleh Dhalwal *et al.* (2006), dimana ekstrak air akar sidaguri dapat melindungi kerusakan hati akibat induksi tioasetamid dan alil alkohol. Ramadoss *et al.* (2012) membuktikan bahwa ekstrak etanol herba sidaguri dapat mencegah kerusakan hati. Aktivitas enzim SGPT, SGOT, dan ALP yang rendah dan berbeda signifikan dengan kelompok kontrol yang diinduksi parasetamol, menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba sidaguri dapat memproteksi hati dari kerusakan. Penelitian kami sebelumnya membuktikan bahwa ekstrak etanol daun sidaguri dapat melindungi hepar berdasarkan parameter rasio berat hepar, dan aktivitas enzim SGPT serta SGOT (Irham & Widyaningsih, 2017).

Sidaguri diketahui memiliki kandungan senyawa tanin, fenolik, kumarin (*scopoletin*, *scoporone*), alkaloid indokuinolin (quindolinone, quindoline, *cryptolepinone*, garam *cryptolepine*), glikosida steroid (*sitosterol-3-O-β-D-glucopyranoside*, *stigmasterol-3-O-β-D-glucopyranoside*), dan flavonoid (*acacetin*, *kaempferol*) (Chaves *et al.*, 2013, 2017; Dhalwal *et al.*, 2007). Normalisasi aktivitas enzim hati dalam serum mengindikasikan stabilisasi membran plasma oleh adanya aktivitas antioksidan senyawa dalam ekstrak etanol daun sidaguri yang memblokir efek metabolit radikal bebas yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan sel hati.

## SIMPULAN

Ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 25, 50, dan 100 mg/kgBB menunjukkan efek hepatoprotektif yang potensial dilihat dari penurunan aktivitas ALP serum tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub>. Kelemahan pada penelitian ini adalah belum melakukan uji kadar fenolik dan flavonoid total, serta uji aktivitas antioksidan untuk menemukan korelasi antara kadar senyawa fenolik dan flavonoid total terhadap aktivitas antioksidan dan efek hepatoprotektifnya.

## REFERENSI

- Chaves, O. S., Gomes, R. A., De Andrade Tomaz, A. C., Fernandes, M. G., Das Graças Mendes, L., De Fátima Agra, M., & De Souza, M. D. F. V., 2013. Secondary metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the vasorelaxant activity of cryptolepinone. *Molecules*, 18(3), 2769–2777. <https://doi.org/10.3390/molecules18032769>
- Chaves, O. S., Teles, Y. C. F., De Oliveira Monteiro, M. M., Mendes Junior, L. D. G., De Fátima Agra, M., De Andrade Braga, V., & De Souza, M. D. F. V., 2017. Alkaloids

- and phenolic compounds from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and vasorelaxant activity of two indoquinoline alkaloids. *Molecules*, 22(1). <https://doi.org/10.3390/molecules22010094>
- Corwin, E. J., 2009. *Buku saku patofisiologi*. (N. B. Subekti, E. K. Yudha, E. Wahyuningsih, D. Yulianti, & P. E. Karyuni, Eds.) (Ed.3). Jakarta: EGC.
- Delgado-Montemayor, C., Cordero-Pérez, P., Salazar-Aranda, R., & Waksman-Minsky, N., 2015. Models of hepatoprotective activity assessment. *Medicina Universitaria*, 17(69), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.rmu.2015.10.002>
- Dhalwal, K., Deshpande, Y. S., & Purohit, A. P., 2007. Evaluation of in vitro antioxidant activity of *Sida rhombifolia* (L.) Ssp. retusa (L.). *Journal of Medicinal Food*, 10(4), 683–688. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.129>
- Dhalwal, K., Shinde, V., Mahadik, K. R., & Kadam, S. S., 2006. Hepatoprotective activity of *Sida rhombifolia* ssp. retusa against thioacetamide and allyl alcohol intoxication in rats. *Pharmacologyonline*, 3, 259–266.
- Fernando, C. D., & Soysa, P., 2014. Total phenolic, flavonoid contents, in-vitro antioxidant activities and hepatoprotective effect of aqueous leaf extract of *Atalantia ceylanica*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 395. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-395>
- Gulati, K., Reshi, M. R., Rai, N., & Ray, A., 2018. Hepatotoxicity: its mechanisms, experimental evaluation and protective strategies. *American Journal of Pharmacology*, 1(1), 1–9.
- Hanifa, N. I., Rumiayati, R., Sismindari, S., & Fakhruddin, N., 2016. Cytoprotective and antioxidant effects of ethanolic extract of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) and carrot (*Daucus carota* L.). In *AIP Conference Proceedings*, 1755, 030004. American Institute of Physics Inc. <https://doi.org/10.1063/1.4958475>
- Irham, L. M., & Widyaningsih, W., 2017. Aktifitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) dilihat dari rasio berat hepar, nilai SGPT-SGOT, dan histopatologi hepar pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi CCl<sub>4</sub>. *Media Farmasi*, 14(1), 61–76. <https://doi.org/10.12928/MF.V14I1.9826>
- Madrigal-santillán, E., Madrigal-bujaidar, E., Álvarez-gonzález, I., Sumaya-martínez, M. T., Gutiérrez-salinas, J., Bautista, M., & Morales-gonzález, J. A., 2014. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World Journal of Gastroenterology*, 20(40), 14787–14804. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14787>
- Mah, S. H., Teh, S. S., & Ee, G. C. L., 2017. Anti-inflammatory, anti-cholinergic and cytotoxic effects of *Sida rhombifolia*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 920–928. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1285322>
- Narendhirakannan, R. T., & Limmy, T. P., 2010. In vitro antioxidant studies on ethanolic extracts of leaf, stem and root of *Sida rhombifolia* L. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1(2). Retrieved from <https://ijpbs.net/abstract.php?article=NTAz>
- Poojari, R., Gupta, S., Maru, G., Khade, B., & Bhagwat, S., 2009. *Sida rhombifolia* ssp. retusa seed extract inhibits DEN induced murine hepatic preneoplasia and carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10(6), 1107–1112.
- Ramadoss, S., Kannan, K., Balamurugan, K., Jeganathan, N. S., & Manavalan, R., 2012. Evaluation of hepato-protective activity in the ethanolic extract of *Sida rhombifolia* Linn. against paracetamol-induced hepatic injury in albino rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(1), 497–502.
- Ranawat, L., Bhatt, J., & Patel, J., 2010. Hepatoprotective activity of ethanolic extracts of bark of *Zanthoxylum armatum* DC in CCl<sub>4</sub> induced hepatic damage in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 777–780. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.019>
- Shah, V. N., Shah, M. B., & Bhatt, P. A., 2010. In vivo and in vitro antioxidant and hepatoprotective effects of classical ayurvedic formulation punarnavashtak kwath against ethanol induced hepatotoxicity. *Pharmacognosy Journal*, 2(16), 43–52. [https://doi.org/10.1016/S0975-3575\(10\)80049-5](https://doi.org/10.1016/S0975-3575(10)80049-5)
- Simeonova, R., Kondeva-Burdina, M., Vitcheva, V., & Mitcheva, M., 2014. Some in vitro/in vivo chemically-induced experimental models of liver oxidative stress in rats. *BioMed Research International*, 2014, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/706302>

Wahid, A., Hamed, A. N., Eltahir, H. M., & Abouzied, M. M., 2016. Hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Salix subserrata* against CCl<sub>4</sub>-induced chronic hepatotoxicity in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(263), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1238-2>

### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan yang telah memberikan bantuan dana penelitian.

### KONTRIBUSI PENULIS

**NIH** berperan dalam mengumpulkan data, membuat naskah dan analisis statistik. **WH** berperan dalam membuat konsep dan rancangan. Semua penulis berkontribusi dalam merancang penelitian, interpretasi data dan menyetujui versi akhir naskah.



**Akses Terbuka** Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2020