

## **Aktivitas Hepatoprotektif Madu Rambutan terhadap Fungsi Hati dan Profil Gen IL-6 Setelah Induksi Minuman Beralkohol secara *In Vivo***

Fitria Diniyah Janah Sayekti\*, Tasrif Ahmad

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, Sukoharjo, Jawa Tengah, Indonesia

Email: [fitria.diniyah@stikesnas.ac.id](mailto:fitria.diniyah@stikesnas.ac.id)

### **ABSTRAK**

Hepar atau hati adalah bagian dari sistem organ yang berperan dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi namun juga rentan mengalami kerusakan. Konsumsi alkohol berlebih akan mengakibatkan gangguan metabolisme pada hati. Uji kadar enzim SGOT dan SGPT menjadi salah satu pemeriksaan penanda fungsi hati. Selain pemeriksaan enzim SGOT dan SGPT, *interleukin-6* memiliki peran penting pada patologi hepar dan sangat kompleks. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental yang terdiri atas 5 kelompok perlakuan antara lain kontrol normal, kontrol negatif, 3 kelompok perlakuan induksi alkohol dan madu, untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektif madu rambutan terhadap fungsi hati dan profil gen IL-6 setelah induksi minuman beralkohol secara *in vivo*. Menurut hasil uji, dapat diketahui bahwa terjadi peningkatan kadar SGOT sebesar 46% dan SGPT sebesar 21% pada kontrol negatif (yang hanya diinduksi alkohol). Kelompok yang diberi perlakuan induksi alkohol dan madu rambutan memiliki kadar SGOT maupun SGPT yang mendekati nilai kontrol normal. Berdasarkan hasil uji statistik Anova pada uji SGOT dapat diketahui bahwa hasil signifikansi sebesar 0.00 (<0.05) yang berarti terdapat perbedaan nyata antar perlakuan. Berdasarkan profil gen IL-6 yang dianalisa dengan PCR dan divisualisasi dengan elektroforesis nampak terdeteksi pada semua kelompok. Hal tersebut menandakan bahwa madu rambutan memiliki potensi hepatoprotektif pada fungsi hati.

**Kata Kunci:** Madu Rambutan, Hepatoprotektif, SGOT, SGPT, IL-6

### **ABSTRACT**

*The liver is part of an organ system that has an essential role in metabolic, conjugation, and detoxification processes but is also susceptible to damage. Excessive alcohol consumption will cause metabolic disorders in the liver. SGOT and SGPT enzyme level tests are markers of liver function. Apart from examining the SGOT and SGPT enzymes, interleukin-6 has an essential role in the pathology of liver disease and is very complex. This study used an experimental design of 5 treatment groups, including normal*

*control, negative control, and 3 alcohol and honey induction treatment groups, to determine the hepatoprotective activity of rambutan honey on liver function and the IL-6 gene profile after in vivo induction of alcoholic beverages. According to the test results, it can be seen that there was an increase in SGOT levels by 46% and SGPT by 21% in the negative control group (which was only induced by alcohol). The group given the alcohol induction treatment and rambutan honey had SGOT and SGPT levels that were close to normal control values. Based on the results of the Anova statistical test on the SGOT test, it can be seen that the significance result is 0.00 ( $<0.05$ ), which means there is significance difference between treatments. Based on the IL-6 gene profile analyzed by PCR and visualized by electrophoresis, it appears to be expressed in all groups. This indicates that rambutan honey possesses hepatoprotective potential for liver function.*

**Keywords:** Honey Rambutan, Hepatoprotective, SGOT, SGPT, IL-6

## I. PENDAHULUAN

Hepar memiliki peran penting dalam proses biokimia, dan detoksifikasi sehingga seringkali rentan terhadap kerusakan. Secara makroskopis hati normal memiliki tampilan berwarna merah kecoklatan dan permukaan yang rata dan halus (Sutomo *et al.*, 2019). Kerusakan organ hati dan penurunan fungsinya dapat diakibatkan karena masuknya senyawa yang bersifat hepatotoksik yang terus menerus dan jumlah yang cukup besar (Mescher, 2013). Kerusakan organ hari dapat diperparah dengan pemaparan berbagai bahan toksik, salah satu bahan tersebut adalah alkohol. Alkohol merupakan salah satu senyawa hepatotoksik bagi hati. Gangguan yang dapat diakibatkan oleh alkohol salah satunya adalah gangguan hati alkoholik (Ferry, 2016).

Kerusakan hepar dapat terjadi karena adanya degradasi membran hepatosit karena adanya peroksidase lemak

(Kandalintseva *et al.*, 2002). Hal tersebut dapat terjadi akibat konsumsi alkohol. Minuman keras tradisional ciu adalah salah satu jenis minuman beralkohol yang banyak ditemukan dan dijumpai di Indonesia. Ciu merupakan minuman beralkohol yang dibuat dari fermentasi limbah cair proses pembuatan gula. Ciu berasal dari tetesan tebu yang difermentasi dan melalui proses destilasi. Ciu merupakan golongan alkohol tipe C karena memiliki kandungan alkohol sebesar 30-40%. Masalah kesehatan yang dapat muncul akibat konsumsi ciu yang tidak terkontrol sangat beragam (Ferry, 2016).

Beberapa manifestasi dari gangguan hati alkoholik diantaranya adalah perlemakan hati, sirosis dan hepatitis alkoholik. Di negara Eropa dan Amerika, penduduk yang memiliki penyakit hati kronis yang disebabkan karena konsumsi alkohol berlebihan cukup besar, dengan presentase sebesar 60%. Kematian yang disebabkan oleh sirosis hati karena

konsumsi alkohol mencapai 40-50% (Rembang *et al.*, 2020). Enzim SGOT yang merupakan singkatan dari *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), dan enzim SGPT yang merupakan singkatan dari *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) merupakan penanda fungsi hati dan keduanya merupakan enzim yang dapat berada di berbagai macam organ diantaranya yaitu organ jantung, hepar maupun skeleton. Enzim SGOT dan SGPT akan dilepaskan ketika terjadi perubahan permeabilitas sel. Enzim tersebut juga dapat dihasilkan dari jaringan yang mengalami kerusakan seperti kerusakan irreversible atau nekrosis. Kadar atau keberadaan dari enzim ini akan meningkat apabila terjadi kerusakan pada sel-sel yang terdapat di hepar. Nilai normal untuk enzim ini adalah pada rentang 5-35 unit/mL (Price & Wilson, 2005).

Peningkatan pada kadar enzim tersebut dapat menjadi penanda bahwa telah terjadi gangguan pada organ hepar. Berdasarkan data dari *American Association for The Study of Liver Disease*, tolak ukur penentu adanya kerusakan hati salah satu diantaranya adalah adanya kenaikan pada kadar *Oxaloacetic Transaminase*, tiga kali lipat diatas nilai normal (Rasyid *et al.*, 2020) dan kenaikan kadar SGPT diatas nilai normal (Suryaningsih, 2017).

Salah satu indikator lain dalam melihat fungsi hati adalah ekspresi gen interleukin-6. Interleukin-6 adalah suatu penanda sitokin yang berperan penting dalam regulasi respon imun. Gen ini juga berperan dalam respon fase akut, dan juga proses hematopoiesis maupun proses inflamasi. Interleukin-6 diproduksi oleh sel endotel, fibroblas, monosit, dan makrofag selama inflamasi sistemik. Dalam imunitas bawaan, gen ini akan berperan mengarahkan respon leukosit dan aktivasi dan menginduksi produksi protein fase akut oleh hepatosit. Gen tersebut berkaitan dengan produksi Imunoglobulin G, Imunoglobulin A dan Imunoglobulin M (Akdis *et al.*, 2016).

Senyawa hepatoprotektif atau dapat disebut pelindung hepar merupakan suatu senyawa yang dapat memiliki khasiat atau efek untuk melindungi dan menjaga serta memperbaiki kerusakan fungsi hati. Senyawa tersebut memiliki efek terapeutik. Senyawa yang berfungsi sebagai obat atau agen terapeutik dari bahan alam merupakan senyawa yang terus dikembangkan (Dalimarta, 2007). Salah satu senyawa dari bahan alam yang terkenal luas dan dapat dimanfaatkan sebagai salah satu senyawa yang dapat melindungi fungsi hati adalah madu. Madu memiliki berbagai macam kandungan senyawa seperti flavonoid, terpenoid dan antioksidan (Quzwain, 2013).

Madu yang diproduksi dari nektar bunga rambutan disebut sebagai madu rambutan. Madu rambutan merupakan jenis madu monoflora karena diambil dari salah satu jenis bunga saja. Dalam madu rambutan terdapat berbagai macam kandungan senyawa diantaranya yaitu senyawa antioksidan khususnya flavonoid. Senyawa Flavonoid berperan dalam aktivitas antiinflamasi dan antioksidan. Senyawa Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang dapat melindungi dari dari stres oksidatif atau radikal bebas (Yuslianty & Meliawaty, 2013).

Menurut penelitian Pramono *et al.*, (2022) madu trigona dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT hati hewan coba tikus yang diinduksi acetaminophen sebagai obat yang dapat merusak hati (Pramono *et al.*, 2022). Pemanfaatan madu rambutan masih perlu di eksplorasi lebih lanjut khususnya terkait dengan aktivitasnya untuk melindungi fungsi hati. Aktivitas hepatoprotektif pada madu rambutan akan dianalisa berdasarkan kadar SGOT dan SGPT serta ekspresi dari IL-6 yang merupakan sitokin pro inflamasi yang disekresikan dari jaringan tubuh ketika ada suatu senyawa yang masuk. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat aktivitas hepatoprotektif berdasarkan uji fungsi hati.

## II. METODE

Penelitian ini telah melalui lulus kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Muhammadiyah Purwokerto dengan no registrasi : KEPK/UMP/34/VI/ 2023.

### A. Persiapan dan Perlakuan Hewan Uji

*Rattus norvegicus* diaklimatisasi atau diadaptasi di laboratorium selama 7 hari dengan lingkungan terkontrol meliputi suhu, kelembaban, udara. Kandang hewan coba dibersihkan dan diganti sekam yang baru 2 kali dalam seminggu. Kelompok perlakuan pada penelitian ini meliputi :

- a. Kelompok I adalah kelompok kontrol tanpa perlakuan apapun.
- b. Kelompok II adalah kelompok perlakuan dengan minuman beralkohol tradisional ciu 4 mL/200 g BB tikus putih.
- c. Kelompok III adalah kelompok perlakuan dengan minuman beralkohol tradisional ciu 4 mL/ 200 g BB tikus putih dan diberikan madu rambutan dengan konsentrasi 25% dengan dosis 0,5 mL/200 g BB tikus
- d. Kelompok IV adalah kelompok perlakuan dengan minuman beralkohol tradisional ciu 4 mL/200 g BB tikus putih dan diberikan madu rambutan dengan konsentrasi 50% dengan dosis 0,5 mL/200 g BB tikus.

e. Kelompok V adalah kelompok perlakuan dengan minuman beralkohol tradisional ciu 4 mL/200 g BB tikus putih dan diberikan madu rambutan dengan konsentrasi 75% dengan dosis 0,5 mL/200 gr BB tikus.

Madu diencerkan dengan aquades dan perlakuan diberikan selama 21 hari. Pada kelompok III sampai V pemberian madu dilakukan 2 jam setelah induksi alkohol.

### **B. Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT dengan Spektrofotometri**

Sampel darah dalam penelitian ini diambil melalui sinus orbitalis. Darah dipisahkan serumnya menggunakan alat sentrifugasi kemudian diukur kadar SGOT dan SGPT dengan kit menggunakan spektrofotometri alat Clima (Hidayat *et al.*, 2013).

### **C. Deteksi Gen IL-6**

Pemeriksaan deteksi gen IL-6 diawali dengan isolasi DNA dari sampel darah hewan coba menggunakan kit isolasi dan purifikasi DNA (*The DNA Extraction*) dari Geneaid. Profil IL-6 dideteksi dengan primer IL-6 Forward: 5'-GGAGTCACACACTCCACCT3' dan R : 5'-CTGATTGGAAACCTTATTAG-3'.

Hasil optimasi suhu PCR yang digunakan untuk deteksi gen IL-6 adalah sebagai berikut: Denaturasi awal (suhu

95°C selama 15 menit); *annealing* (56°C selama 1 menit), *extension* (72°C selama 1 menit) dan *final extension* (72°C selama 10 menit) (Iran 2014). Produk PCR yang diperoleh dari proses PCR dengan kondisi PCR yang telah disesuaikan kemudian dilakukan prosedur elektroforesis gel *agarose* 1,5 %. Pengaturan yang digunakan untuk visualisasi yaitu voltase 90 volt, 400mAh selama 60 menit.

### **D. Analisis Data**

Kadar SGOT dan SGPT diuji menggunakan uji statistik menggunakan SPSS dan visualisasi gen IL-6 dianalisa menggunakan *Gel Doc Biorad* (Hidayat *et al.*, 2013).

## **III. HASIL DAN PEMBAHASAN**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat aktivitas hepatoprotektif berdasarkan uji fungsi hati. Enzim SGPT dan SGOT merupakan biomarker utama, sering digunakan untuk mengetahui fungsi hati. Berdasarkan penelitian secara *in vivo* pada *Rattus norvegicus* yang diberi perlakuan alkohol ciu dapat diketahui terdapat kenaikan kadar pada SGOT maupun SGPT dibandingkan dengan kelompok normal. Hasil kadar SGOT dan SGPT dapat diamati pada Tabel I.

Pada kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan induksi alkohol terjadi kenaikan sebesar 46% kadar SGOT, dan

kenaikan 21% kadar SGPT. Kelompok yang diberikan perlakuan tambahan madu mengalami kecenderungan penurunan kadar SGOT maupun SGPT yang menyamai nilai kelompok kontrol normal. Dari hasil uji statistik Anova yang telah dilakukan pada kadar SGOT didapatkan signifikansi sebesar 0.00001 ( $<0.05$ ) yang berarti, terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Berdasarkan hasil uji *post hoc* dapat diketahui bahwa kontrol normal berada pada klaster yang sama dengan kelompok perlakuan induksi alkohol +

madu 25% dan perlakuan induksi alkohol + madu 50%. Kontrol negatif berada pada klaster tersendiri. Hal tersebut menandakan bahwa pemberian madu rambutan memberikan pengaruh penurunan pada kadar SGOT pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi alkohol tradisional ciu. Pada kadar SGPT juga terjadi penurunan pada kelompok hewan coba yang diberikan madu yang mendekati nilai normalnya. Meskipun demikian, variasi konsentrasi madu tidak memberikan perbedaan hasil yang bermakna.

**Tabel I.** Nilai SGOT dan SGPT pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi alkohol dan pemberian madu rambutan

Kelompok Perlakuan	Kadar SGOT (U/L)	Kadar SGPT (U/L)
Kontrol Normal	<sup>a</sup> 85,2 ± 6,6	102 ± 20
Kontrol Negatif (Induksi alkohol)	<sup>b</sup> 124,2 ± 21	123,3 ± 28
Induksi alkohol + Madu 25%	<sup>a</sup> 76,4 ± 7,6	108 ± 5
Induksi alkohol + Madu 50%	<sup>a</sup> 84 ± 9,2	104,3 ± 27
Induksi Alkohol + Madu 75%	<sup>a</sup> 99,8 ± 8,5	108,6 ± 14

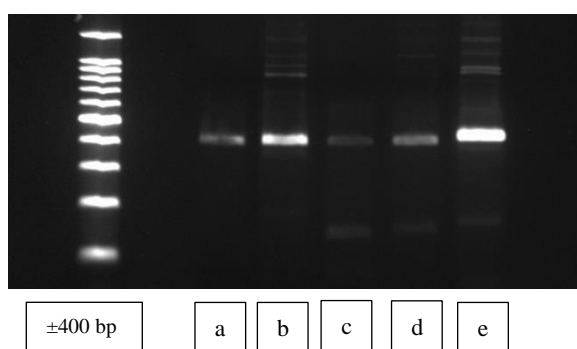
Keterangan : Dalam rata-rata ± SD (standart deviasi). Tanda <sup>a</sup> dan <sup>b</sup> merupakan kelompok yang berbeda nyata. Data diolah dengan uji Anova dengan taraf kepercayaan 95%.

Sifat hepatoprotektif madu rambutan memiliki dampak yang sama dengan pemberian hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dimana pada penelitian Heroweti *et al.*, (2019) dilaporkan bahwa kadar SGOT setelah pemberian ekstrak mencapai 110,15 U/L pada kelompok pemberian dosis tertinggi sejalan dengan penelitian ini yang memperoleh kadar SGOT 99,8 U/L pada dosis tertinggi.

Uji kadar enzim SGOT dan SGPT merupakan salah satu yang dapat dilakukan untuk mengetahui adanya gangguan pada hati. Selain uji enzim SGOT dan SGPT, salah satu indikator lain dalam digunakan sebagai indikator fungsi hati adalah ekspresi gen interleukin-6. Interleukin-6 (IL-6) adalah salah satu sitokin inflamasi yang berperan dalam respon imun (Hafez, 2015). Interleukin-6 memiliki peran penting pada patologi penyakit hati dan sangat kompleks. Berdasarkan profil gen

IL-6 yang dianalisa dengan PCR konvensional didapatkan bahwa pada semua kelompok perlakuan terdeteksi adanya gen IL-6. Produk IL-6 tervisualisasi pada 400 bp. Hasil visualisasi elektroforesis pada IL-6 dapat dilihat pada Gambar 1.

Kualitas isolat DNA dari sampel diukur kadar dan kemurniannya menggunakan spektrofotometri dan di uji kualitatif menggunakan elektroforesis. Rata-rata kemurnian DNA pada semua sampel adalah 1,9. DNA yang baik mempunyai kemurnian dengan rentang 1,8-2. Semua sampel dilakukan homogenisasi konsentrasi DNA sebelum dilakukan amplifikasi dengan PCR.



Keterangan : a. Kontrol normal; b. kontrol negatif; c. induksi alkohol+madu 25%, d. induksi alkohol+madu 50%, e. induksi alkohol+madu 75%.

**Gambar 1.** Visualisasi gen IL-6 pada *Rattus norvegicus* semua kelompok perlakuan dengan Gel Doc (Biorad) (Panjang produk : ±400 bp) (Dokumentasi Pribadi, 2023)

Hasil deteksi gen IL-6 dapat divisualisasi melalui gel Doc dan dapat dilihat pada gambar 1. Terdeteksinya gen

IL-6 merupakan penanda bahwa gen ini terdapat pada semua kelompok perlakuan. Pita yang menunjukkan ekspresi paling kuat berdasarkan band DNA adalah kelompok kontrol negatif yaitu kelompok yang diberikan induksi alkohol. Dalam level DNA dan secara uji kualitatif, gen ini dapat terdeteksi namun level ekspresi secara kuantitatif belum dapat diketahui secara pasti. Gen IL-6 mengatur sitokin inflamasi yang berperan terhadap pertahanan tubuh melalui rangsangan respon fase akut dan reaksi kekebalan tubuh. Respon Sitokin IL-6 sendiri dapat muncul pada kasus gangguan hati bersamaan dengan TNF- $\alpha$  seperti pada kasus Hepatitis B (Abbas *et al.*, 2022). Senyawa hepatoprotektif yang digunakan adalah madu rambutan. Antioksidan dalam madu rambutan merupakan senyawa kimia yang mampu menghilangkan, membersihkan ataupun menahan pembentukan atau memadukan efek *Reaktif Oxygen Spesies* (ROS) (Hartanto, 2015). Pemberian madu dapat meningkatkan penyembuhan luka secara makroskopis dapat dilihat dari luas luka, kelembaban luka, warna, serta perubahan keropeng (Mustafa *et al.*, 2019). Efek hepatoprotektif madu melalui jalur peningkatan antioksidan (Alkadri *et al.*, 2019). Salah satu senyawa yang terkandung didalam madu rambutan adalah flavonoid. Berdasarkan uji fitokimia yang telah dilakukan, madu rambutan yang

digunakan dalam penelitian mengandung senyawa flavonoid. Senyawa tersebut berperan dalam penurunan kadar dan perlindungan dari ROS (*Reaktif Oxigen Spesies*) (Yuslianti & Meliawaty, 2012). Selain itu, senyawa flavonoid juga mempunyai kemampuan dalam melakukan modulasi jalur sinyal sel yang dapat mengontrol berbagai proses sel, seperti contohnya pada pertumbuhan, pembelahan sel, dan kematian sel terprogram atau apoptosis. Flavonoid dapat mengurangi peroksidasi lemak dan nitrit oksida. Madu rambutan yang digunakan dalam penelitian ini diketahui terdapat kandungan flavonoidnya berdasarkan uji fitokimia yang telah dilakukan.

#### IV. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat diketahui bahwa adanya kenaikan kadar SGOT sebesar 46% dan SGPT sebesar 21% pada kelompok kontrol negatif (yang hanya diinduksi alkohol). Kelompok yang diberi perlakuan induksi alkohol dan madu rambutan memiliki kadar SGOT maupun SGPT yang mendekati nilai kontrol normal. Berdasarkan hasil uji statistik Anova pada uji SGOT dapat diketahui bahwa hasil signifikansi sebesar 0.00 (<0.05) yang berarti terdapat perbedaan nyata antar perlakuan. Berdasarkan profil gen IL-6 yang dianalisa dengan PCR dan

divisualisasi dengan elektroforesis nampak terdeteksi pada semua kelompok.

#### KONFLIK KEPENTINGAN

Kami menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Kemdikbudristek atas pendanaan Hibah Penelitian Dosen Pemula 2023 dan kepada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, S., Rasyid, S. A. & Lio, T. M. P. (2022). Deteksi Gen IL-6 Dan TNF- $\alpha$  Dengan Metode PCR Pada Penderita Hepatitis B Di Laboratorium Klinik Maxima Kota Kendari. *BIOMA*, 7(1), 21-28. <https://doi.org/10.20956/bioma.v7i1.18627>
- Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R. A., Cramer, R., ... & Akdis, C. A. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), 984-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>
- Alkadri, S. L. F., Ilmiawan, M. I. & Handini, M. (2019). Efek Protektif Kombinasi Minyak Jintan Hitam dan Madu terhadap Hepatotoksisitas pada Tikus Akibat Sisplatin. *Jurnal Kesehatan*, 7(2), 101-108. <https://doi.org/10.23886/ejki.7.10740>



- Dalimartha, S. (2007). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Bogor: Trobus Agriwidya
- Ferry, F. (2016). Upaya pengendalian minuman tradisional di Desa Sesuai Kecamatan Malinau Barat. *E Journal Pemerintahan Integratif*, 4 (2), 207–216. [http://ejournal.pin.or.id/site/wp-content/uploads/2017/01/06%20ferry%20\(01-10-17-01-36-18\).pdf](http://ejournal.pin.or.id/site/wp-content/uploads/2017/01/06%20ferry%20(01-10-17-01-36-18).pdf)
- Hafez, M. M., Al-Harbi, N. O., Al-Hoshani, A. R., Al-Hosaini, K. A., Al Shrari, S. D., Al-Rejaie, S. S., ... & Al-Shabanah, O. A. (2015). Hepato-protective effect of rutin via IL-6/STAT3 pathway in CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats. *Biol Res*, 48(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40659-015-0022-y>
- Hartanto, B. K. (2015). Pengaruh Pemberian Madu Hutan terhadap Fungsi Hati yang Diinduksi Ibuprofen. *Jurnal Agromed Unila*. 2(4), 381-384. <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/agro/article/view/1221>
- Heroweti, J., Arifin, I., Hidayati, N. A. & Suciantika, R. (2019). Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Pada Tikus Yang Diinduksi Doksorubisin. *Jurnal Pharmascience*, 6(2), 33–39. <http://dx.doi.org/10.20527/jps.v6i2.7348>
- Hidayat, A., Christijanti, W. & Marianti, A. (2013). Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar Sgpt Dan Sgot Tikus Putih Galur Wistar Yang Dipapar Timbal. *Unnes Journal of Life Science*, 2(1), 16-21. <https://journal.unnes.ac.id/sju/UnnesJLifeSci/article/view/1543>
- Kandalintseva, N. V., Dyubchenko, O. I., Terakh, E. I., Prosenko, A. E., Shvarts, Y. S. & Dushkin, M. I. (2002). Antioxidant and Hepatoprotector Activity of Water Soluble 4 Propylphenols Containing Hydrophilic Groups in Alkyl chains. *Pharm Chem Journal*, 36, 177-180. <https://doi.org/10.1023/A:1019876403624>
- Mescher, A. L. (2013). *Histologi Dasar Junqueira* edisi 12. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran
- Mustafa, N. T., Ikliptikawati, D. K. & Jamaluddin, A. W. (2019). Perbandingan Pemberian Madu Lokal Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) dan Madu Impor Bunga Manuka (*Leptospermum scoparium*) Secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Mencit Putih (*Mus musculus*). *Jurnal Pharmascience*, 6(2), 25–32. <http://dx.doi.org/10.20527/jps.v6i2.7347>
- Rasyid, S. A., Armayani, Yuniati, & Lio, T. M. P. (2020). Analysis of serum glutamic pyruvic transaminase and serum glutamic oxaloacetic transaminase levels in tuberculosis patients who are undergoing oat treatment in Kendari City General Hospital, Kota Kendari, Indonesia. *Infect Dis Rep*, 6(12), 75-77. <https://doi.org/10.4081/idr.2020.8737>
- Rembang, A. A., Kairupan, C. F. & Lintong, M. P. (2020). Pengaruh Minuman Tradisional Beralkohol Khas Sulawesi Utara Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Morfologik Hati Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *E Biomedik*: 8(1), 156–162. <https://doi.org/10.35790/ebm.8.1.2020.28742>
- Pramono, S. D., Natzir, R., Kadir, S., Soraya, G. V., Cangara, M. H. & Bahar, B. (2022). Pengaruh Pemberian Madu Trigona Terhadap Perbaikan Tes Fungsi Hati Tikus yang Mengalami Drug-induced Liver Injury. *Indonesian Journal of Human Nutrition*, 9(1), 103-113.

- <https://doi.org/10.21776./ub.ijhn.2022.009.01.10>
- Price, S. A. & Wilson, L. M. (2005). *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses proses Penyakit*. Edisi 6, Vol. 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Quzwain, F., Darmawan, A., & M, I. (2016). Efek Protektif Madu Hutan Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Etanol. *Jambi Medical Journal : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 1(1), 1-14. <https://doi.org/10.22437/jmj.v1i1.2692>
- Suryaningsih, N. M., Dewi, I. A. T., Suksmawati, N. K. A., Putri, N. P. R. A., Febrianti, N. M. & Warditiani, N. K. (2017). Pengaruh Kadar SGOT SGPT dan Morfologi Hepar Tikus Putih Betina Wistar Pada Pemberian Isolat *Andrografolid*. *Jurnal Farmasi Udayana*, 6(1), 34-38. <https://doi.org/10.24843/JFU.2017.v06.i01.p06>
- Sutomo, S., Rafi, M. & Arnida, A. (2019). Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat Buah Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm.) Terhadap Gambaran Makroskopis-Mikroskopis Organ Hati Tikus Putih Jantan. *Jurnal Pharmascience*, 6(1), 106-113. <http://dx.doi.org/10.20527/jps.v6i1.6082>
- Yuslianti, E. R., Sutjiatmo A. B., Meliawaty, F. & Zhafarina, M. (2012). Efek Aplikasi Gel Madu Rambutan pada Mukosa Labial Inferior Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Saliva. *Cakradonya Dent Journal*, 12(2), 111-118. <https://jurnal.usk.ac.id/CDJ/article/view/18442/13022>