

Differences in Hepatic Billirubin and Albumin Levels of Male White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Toxic Doses of Paracetamol by Giving of Turi Bark Extract (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.)

Perbedaan Kadar Billirubin Dan Albumin Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Di Induksi Paracetamol Dosis Toksik dengan Pemberian Ekstrak Kulit Batang Turi (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.)

Merselina Juli Dwi Setia Budi¹⁾, Jamilatur Rohmah^{*,1)}

¹⁾Program Studi D-IV Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Jawa Timur, Indonesia

*Email Penulis Korespondensi: jamilaturrohmah@umsida.ac.id

Abstract.: Liver damage due to toxic exposure, such as paracetamol overdose, can be characterized by changes in total bilirubin and serum albumin levels. This study aims to determine the effect of administering white turi bark extract (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.) on total bilirubin and albumin levels in male white rats (*Rattus norvegicus*) induced by toxic doses of paracetamol. This type of research uses a quantitative experimental laboratory method with 28 white rats, there are seven groups of rats given different treatments, starting from KN (Normal Control), K- (Negative Control), K+1, K+2, P1 (Treatment 1), P2 (Treatment 2), P3 (Treatment 3). Turi bark was obtained from Balongbendo, Sidoarjo with extract doses of 500, 750, and 1000 mg/kgbb. The results of the study showed that the antioxidant activity test of MDA (Malondialdehyde), total bilirubin and albumin in stage 3 (extract) showed a sig value of the Shapiro-Wilk test ($p > 0.05$) that the data was normally distributed, so that a One Way ANOVA test was carried out with a result of 0.000 ($p < 0.05$) which indicated a significant difference. Administration of white turi bark extract showed potential in reducing total bilirubin levels and increasing albumin levels in rats with liver damage. These findings indicate that white turi bark extract can act as a hepatoprotective agent in overcoming liver damage due to paracetamol toxicity.

Keywords – total bilirubin, albumin, liver, paracetamol, turi bark extract, MDA

Abstrak. Kerusakan hati akibat paparan toksik, seperti overdosis paracetamol, dapat ditandai dengan perubahan kadar bilirubin total dan albumin serum. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit batang turi putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.) terhadap kadar bilirubin total dan albumin pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi paracetamol dosis toksik. Jenis penelitian ini menggunakan metode kuantitatif experimental laboratorium dengan tikus putih sebanyak 28 ekor, ada tujuh kelompok tikus diberikan perlakuan berbeda, mulai dari KN (Kontrol Normal), K- (Kontrol Negatif), K+1, K+2, P1 (Perlakuan 1), P2 (Perlakuan 2), P3 (Perlakuan 3). Kulit batang turi diperoleh dari Balongbendo, Sidoarjo dengan dosis ekstrak 500, 750, dan 1000 mg/kgbb. Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji aktivitas antioksidan MDA (Malondialdehyde), bilirubin total dan albumin pada tahap 3 (ekstrak) menunjukkan nilai sig uji shapiro-wilk ($p > 0,05$) bahwa data terdistribusi normal, sehingga dilakukan uji One Way ANOVA dengan hasil sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Pemberian ekstrak kulit batang turi putih menunjukkan potensi dalam menurunkan kadar bilirubin total dan meningkatkan kadar albumin pada tikus yang mengalami kerusakan hati. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit batang turi putih dapat berperan sebagai agen hepatoprotektif dalam mengatasi kerusakan hati akibat toksisitas paracetamol.

Katakunci– bilirubin total, albumin, organ hati, paracetamol, ekstrak kulit batang turi putih, MDA

I. PENDAHULUAN

Tanaman turi putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.) merupakan tanaman yang dalam kulit batangnya memiliki kandungan kimia seperti tannin, resin, basorin, kalsium oksalat, peroksida, sulfur, alkaloid, triterpenoid, saponin, steroid, fenolik dan flavonoid [1]. Di antara senyawa tersebut, flavonoid sangat penting dalam bidang pengobatan karena berasal dari tumbuhan dan memiliki kemampuan untuk meningkatkan kesehatan, mencegah penyakit, serta menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat [2].

Antioksidan adalah senyawa yang berperan penting dalam menyerap atau menetralkan radikal bebas sehingga dapat mencegah penyakit degeneratif serta melindungi sel normal, protein, dan lemak dari kerusakan akibat radikal bebas [3]. Antioksidan yang ditemukan dalam tanaman turi putih menjadikan tanaman ini sebagai alat yang potensial dalam melawan stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Kandungan antioksidan dapat secara efektif menurunkan

Copyright © Universitas Muhammadiyah Sidoarjo. This preprint is protected by copyright held by Universitas Muhammadiyah Sidoarjo and is distributed under the Creative Commons Attribution License (CC BY). Users may share, distribute, or reproduce the work as long as the original author(s) and copyright holder are credited, and the preprint server is cited per academic standards.

Authors retain the right to publish their work in academic journals where copyright remains with them. Any use, distribution, or reproduction that does not comply with these terms is not permitted.

kadar malondialdehid (MDA) dan melindungi tikus jantan dari stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas [4]. Malondialdehid (MDA) merupakan produk utama yang terbentuk selama proses peroksidasi lipid, yaitu reaksi oksidatif yang merusak asam lemak tak jenuh dalam membran sel. Karena proses ini mencerminkan adanya stres oksidatif pada lipid, kadar MDA sering digunakan sebagai indikator yang efektif untuk mendeteksi kerusakan jaringan akibat aktivitas radikal bebas. Pengukuran kadar MDA sangat penting dalam penelitian dan praktik klinis karena nilai tersebut menggambarkan tingkat kerusakan oksidatif dalam tubuh serta efektivitas sistem pertahanan antioksidan terhadap radikal bebas [5]. Radikal bebas merupakan molekul yang jika jumlahnya terlalu banyak akan menyebabkan kerusakan sel dan muncul berbagai penyakit [6]. Radikal bebas pada tubuh yang diakibatkan stress oksidatif dapat menimbulkan gangguan fungsi organ, salah satunya organ hepar [7].

Hepar merupakan organ yang berperan penting sebagai sistem metabolisme dan detoksifikasi tubuh. Penyakit hepar merupakan kondisi yang dapat terjadi akibat berbagai faktor, alkohol, infeksi hepatitis C dan penggunaan parasetamol secara berlebihan [8][9]. Parasetamol merupakan obat kimia yang jika dikonsumsi berlebihan mengakibatkan toksisitas hepar yang serius [10]. Efek parasetamol dengan dosis tinggi pada hepar memicu kerusakan serta kematian sel, sehingga terjadilah nekrosis sel hepar dan Sirosis organ hepar dapat disebut sebagai tahap akhir dari berbagai penyakit hati kronis [11]. Pemberian parasetamol dosis tinggi akan meningkatkan pembentukan N-acetylpara-benzoquinoneimine (NAPQI) dan mengurangi simpanan glutathion hati, sehingga akumulasi NAPQI yang berlebihan disertai penurunan glutathion dapat menyebabkan nekrosis atau kerusakan hati [12]. Parasetamol juga meningkatkan produksi radikal bebas pada hepatosit sehingga memicu reaksi oksidasi dan kerusakan jaringan hati, serta menyebabkan kenaikan kadar malondialdehid (MDA) sebagai produk akhir peroksidasi lipid [13]. Penurunan kadar serum albumin atau peningkatan kadar serum bilirubin merupakan salah satu penanda penyakit hati lanjut atau bahkan sirosis [14].

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2022, sekitar 720.000 orang di dunia meninggal karena sirosis hati. Hal ini menunjukkan bahwa sirosis hati merupakan penyakit yang perlu diwaspadai dan dicegah agar tidak semakin banyak orang yang terkena dampaknya [15]. Jumlah penderita sirosis hati di Indonesia belum dapat dipastikan secara menyeluruh, namun laporan rumah sakit umum pemerintah menunjukkan rata-rata 3,5% pasien yang dirawat di bagian penyakit dalam mengalami sirosis hati, dan menurut survei Riskesdas 2021 terdapat 160.152 kasus dengan prevalensi nasional 0,4%, di mana Papua (0,7%), Nusa Tenggara Barat (0,6%), dan Gorontalo (0,6%) menjadi provinsi dengan prevalensi tertinggi [15].

Penelitian sebelumnya penggunaan ekstrak etanol bunga turi putih (*Sesbania grandiflora* (L.) dosisi 10.000, 15.000, dan 20.000 mg/kgBB menunjukkan tanda-tanda toksisitas akut, yang tercermin dalam gejala toksik yang muncul, meskipun tidak ditemukan kematian pada hewan uji. Namun, ekstrak ini memberikan dampak negatif terhadap kadar bilirubin dan alkali fosfatase di organ hati tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Nilai LD₅₀ diperoleh menunjukkan bahwa toksisitas ekstrak bersifat semu (tidak nyata), karena pada dosis tertinggi 20.000 mg/kgBB tidak ditemukan kematian, meskipun berdasarkan pengelompokan derajat toksisitas, dosis tersebut dapat dikategorikan relatif tidak berbahaya [16].

Penelitian terbaru ekstrak etanol bunga turi putih menyebabkan toksisitas akut pada tikus, meskipun tidak menyebabkan kematian atau perubahan signifikan pada makroskopis organ hati dan berat organ hati antar kelompok perlakuan [1].

Penelitian sebelumnya ekstrak kulit batang (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers). memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan, sehingga efektif dalam memberikan perlindungan hepatoprotektif terhadap kerusakan hati yang diinduksi oleh pemberian parasetamol dosis toksik (1500 mg/kgbb). Perlindungan hepatik ini ditandai dengan penurunan kadar malondialdehid (MDA) sebagai biomarker stres oksidatif, serta reduksi aktivitas enzim serum SGOT dan SGPT pada model hewan percobaan. Temuan ini menunjukkan potensi ekstrak kulit batang turi putih sebagai agen hepatoprotektif alami yang dapat mengatasi kerusakan hati akibat toksisitas parasetamol [13].

II. METODE

Penelitian ini telah lulus uji etik di Universitas Airlangga Surabaya dengan nomor sertifikat: No.0521/HRECC.FODM/IV/2025. Penelitian ini menggunakan metode kuantitatif experimental laboratorium dengan metode *purposive random sampling* serta penelitian *pre-post control only group design*.

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit batang turi putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.) yang diperoleh dari daerah Balongbendo, Sidoarjo. yang dikemudian dicuci bersih dan ditimbang, kemudian dipotong kecil-kecil, ditiriskan, dan dikeringkan selama satu minggu tanpa paparan langsung sinar matahari. Setelah itu, kulit batang ditimbang kembali untuk menentukan berat keringnya. Selanjutnya, kulit batang tersebut dihaluskan tanpa tambahan air hingga menjadi serbuk halus, yang dikemudian diekstraksi secara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Proses maserasi dilakukan selama 24 jam dengan pengadukan sesekali. Setelah itu, campuran disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan ekstrak etanol dari ampasnya. Hasil filtrat kemudian diuapkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* untuk memperoleh ekstrak pekat dan diuji fitikimia ini dilakukan di Laboratorium Kimia Organik FMIPA Universitas Negeri Surabaya.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Patologi Klinik, dan Laboratorium Hewan Coba Prodi TLM Fikes Universitas Muhammadiyah Sidoarjo. Penelitian ini direncanakan akan dilaksanakan pada bulan April hingga

Juli 2025. Populasi penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi yaitu sehat, jenis kelamin jantan, berat badan sekitar 100-200 g, dan umur tikus 2-3 bulan yang diperoleh dari peternakan handoko Taman, Sidoarjo. Penelitian ini menggunakan 4 ekor tikus putih jantan galur Wistar. Dengan demikian, total sampel yang diharapkan dalam penelitian ini adalah 28 ekor tikus putih jantan galur Wistar untuk 7 kelompok perlakuan. Tikus putih di aklimatisasi selama 3 hari pada suhu ruangan kemudian diberikan parasetamol dosis toksik (1500 mg/kgBB) selama 7 hari dengan pemberian 1 kali sehari setelah itu diberikan ekstrak kulit batang turi dengan dosis 500, 750, dan 1000 mg/kgBB selama 7 hari dengan diberikan 1 kali dalam sehari. Kelompok Kn (kontrol normal) adalah kelompok yang diberi makan dan minum standart, K- (kontrol negatif) kelompok yang diberi parasetamol dosis toksik (1500 mg/kgBB), K+1 (kontrol positif 1) kelompok yang diberi Na-CMC 1%, K+2 (kontrol positif 2) adalah kelompok yang diberi vitamin C 1000 mg/kgBB, P1 adalah kelompok yang diberi ekstrak kulit batang turi dosis 500 mg/kgBB, P2 kelompok yang diberi ekstrak batang turi dosis 750 mg/kgBB, dan P3 kelompok yang diberi ekstrak kulit batang turi dosis 1000 mg/kgBB. Pengambilan sampel darah hewan coba dilakukan melalui sinus mata sebanyak 2 ml menggunakan pipet hematokrit, kemudian disentrifus untuk mendapatkan serum dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit kemudian akan dilakukan pemeriksaan kadar aktivitas antioksidan MDA, bilirubin total, dan albumin.

Pengukuran kadar MDA dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum dan kurva standart. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis *single beam* VWR-1600PC dengan panjang gelombang 517-535 nm. Tujuan dari penentuan ini adalah untuk mengetahui daerah serapan optimal yang menghasilkan nilai absorbansi tertinggi dari larutan baku [17]. Penelitian ini untuk pengukuran aktivitas antioksidan (kadar MDA) ekstrak kulit batang turi putih diperoleh pada panjang gelombang maksimum pada 525 nm. Sedangkan, pembuatan kurva standart dilakukan dengan membuat larutan induk pereaksi TMP (*Tetra Metoksi Propan*) 10 ppm kemudian divariasikan konsentrasinya menjadi 0,01; 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; dan 0,1 ppm kemudian diukur dengan panjang gelombang 525 nm [13]. Pada pengukuran aktivitas antioksidan pada sampel dilakukan dengan menambahkan 0,5 ml TBA (*Tiobarbiturat Asam*) 67%, 0,025 ml TCA (*Trichloroacetic Acid*) 20% dan 0,02 ml sampel serum darah kemudian diukur pada panjang gelombang 525 nm.

Pengukuran kadar bilirubin total dan albumin dengan sampel serum darah tikus yang telah disentrifus menggunakan alat fotometri Microlab 3000 pada bilirubin total menggunakan panjang gelombang 546 nm dan albumin menggunakan panjang gelombang 630 nm. Proses pengukuran kadar bilirubin total dengan reagen glory metode without sample blank modified J&G dengan memakai *working reagen* dengan formula reagen R1 sebanyak 800 μ l ditambahkan reagen R2 200 μ l kemudian ditambahkan serum 100 μ l dan albumin dengan reagen glory metode bromocresol green dengan menambahkan reagen R1 sebanyak 2.000 μ l (2 ml) kemudian ditambahkan serum 10 μ l. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan makroskopis pada organ hepar tikus, tikus dieutanasia dengan kloroform menyebabkan hewan mengalami penurunan kesadaran sehingga hewan mati tanpa merasakan nyeri ataupun stress [18]. Lalu dilakukan dislokasi pada bagian leher kemudian pembedahan. Proses pembedahan dilakukan dengan membelah bagian perut, dimana tikus diletakkan dengan posisi terlentang pada nampan. Selanjutnya, organ hepar diambil dan dipotong menggunakan gunting bedah yang kemudian ditimbang serta diamati warna, konsistensi, tekstur dan berat organ, keadaan hepar yang normal tekstur hepar permukaan yang licin, karena morfologi hepar normal adalah permukaan rata dan halus dengan warna merah kecoklatan [19]

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Preparasi Sampel

Preparasi sampel dengan pengambilan sampel kulit batang turi putih yang dikemudian diekstraksi secara maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dan hasil maserasi didapatkan hasil ekstrak pekat kulit batang turi sebanyak 44 gram dengan % rendemen sebesar 22% (Tabel 1.). Hasil perhitungan rendemen diperlukan untuk mengetahui jumlah ekstrak yang diperoleh, dan rendemen dianggap baik jika nilainya lebih dari 10% [20]. Selanjutnya hasil dari ekstrak pekat akan dilakukan uji fitokimia guna mengetahui senyawa metabolik yang terkandung pada sampel (Tabel 2).

Berdasarkan hasil uji fitokimia pada Tabel 2, diketahui bahwa ekstrak kulit batang turi putih positif mengandung senyawa aktif alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid, fenolik, tanin, dan steroid.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Maserasi Kulit Batang Turi Putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.)

Parameter	Berat sampel
Berat basah	3.000 gram
Berat kering	1.400 gram
Berat Serbuk	800 gram
Hasil Maserasi	2000 gram
Hasil Ekstrak Pekat	44 gram
% Rendemen	22 %

Tabel 2. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Kulit Batang Turi Putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.)

Uji fitokimia	Pereaksi	Hasil	Kesimpulan(+)/(-)
Alkaloid	Mayer	Endapan putih	+++
	Wagner	Endapan cokelat	++
	Dragendorff	Endapan jingga	++
Flavonoid	Mg + HCl pekat + etanol	Warna merah	+++
Saponin	-	Terjadinya busa stabil	+++
Triterpenoid	Kloroform + H ₂ SO ₄ pekat	Merah kecoklatan	+++
Fenolik	NaCl 10% + Gelatin 1 %	Endapan putih	+++
Tanin	FeCl ₃ 1%	Coklat kehijauan	+++
Steroid	Liebermann-Burchard	Ungu kebiruan	+++

Keterangan: (+) ekstrak bereaksi dengan sangat lemah positif, 1, (++) ekstrak bereaksi rendah positif, 2, (+++) ekstrak bereaksi sedang positif, 3, (+++++) ekstrak bereaksi sangat kuat positif, 4, (-) ekstrak bereaksi negatif.

2. Perlakuan

Tahap perlakuan tikus dibagi menjadi tujuh kelompok adalah kelompok normal (Kn) yang diberi makan dan minum biasa saja, kelompok negatif (K-) yang diberi parasetamol, makan dan minum, Kelompok (K+1) diberi Na-CMC 1%, makan dan minum, kelompok (K+2) diberi vitamin C, makan dan minum, Kemudian ada tiga kelompok perlakuan yang masing-masing diberi makan, minum dan ekstrak dengan dosis 500 mg/kg berat badan (P1), 750 mg/kg (P2), dan 1000 mg/kg (P3). Sebelum mulai perlakuan, tikus-tikus ini menjalani masa adaptasi selama tiga hari supaya bisa menyesuaikan diri dengan lingkungan baru dan berat badannya sesuai standar penelitian. Selama masa adaptasi, tikus diberi makanan standar berupa jagung dan pelet sekitar 200 gram, serta minum 80 ml dua kali sehari (pagi dan sore). Setiap kelompok tikus ditempatkan di kandang yang berbeda, dengan empat ekor di tiap kelompok. Jagung dan pelet kaya akan nutrisi yang bermanfaat bagi kesehatan tikus putih, termasuk karbohidrat, vitamin, protein, dan lemak. Setiap kelompok tikus ditempatkan di kandang terpisah berdasarkan perlakuan mereka, dan setiap kelompok memiliki 4 tikus. Penelitian ini memiliki tiga tahap: tahap 1 adalah masa adaptasi di lingkungan baru selama 3 hari, tahap 2 melibatkan pemberian parasetamol selama 7 hari, dan tahap 3 meliputi pemberian ekstrak selama 7 hari. Tikus mampu beradaptasi dengan cepat, biasanya dalam waktu 3 hari, karena mereka adalah hewan dengan daya adaptasi yang tinggi. Selain itu, proses ini juga membantu mengurangi stres yang dialami akibat perubahan lingkungan [17]. Sedangkan pada pemberian parasetamol dan ekstrak masing masing selama 7 hari bertujuan untuk memberikan data yang lebih baik mengenai metabolisme zat-zat tersebut dalam tubuh hewan coba, termasuk akumulasi zat aktif di dalam tubuh respon gejala klinis pada tikus terhadap pemberian parasetamol dan ekstrak [13].

a. Pengamatan Gejala Toksik

Pengamatan gejala toksik secara kualitatif terhadap hewan coba dilakukan pada 24 jam setelah pemberian parasetamol dosis toksik (1500 mg/kgBB) dan ekstrak kulit batang turi putih. Gejala toksik yang diamati meliputi gelisah, tremor, lemas, hingga bulu rontok selama 7 hari. Pemberian parasetamol dalam waktu lama dan dengan dosis ini dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan hati, seperti penumpukan darah (kongesti), kerusakan sel (degenerasi), dan kematian sel (nekrosis). Parasetamol akan diubah menjadi zat toksik bernama N-acetylpara-benzoquinone-imine (NAPQI) yang tidak dapat dinetralkan oleh glutathione di hati. Karena sifatnya yang berbahaya, NAPQI memicu produksi radikal bebas yang berlebihan sehingga merusak jaringan hati [17]. Gejala toksik yang diamati meliputi gelisah, tremor, lemas hingga bulu rontok yang akan ditunjukkan pada Tabel 3.

Berdasarkan Tabel 3. pada tahap adaptasi tidak menimbulkan gejala klinis pada hewan coba di semua kelompok. Pada tahap 2 pemberian parasetamol selama 7 hari menyebabkan gejala toksik seperti gelisah, tremor, dan lemas. Setelah pemberian parasetamol pada tikus, terbentuk metabolit beracun yaitu N-asetil-p-benzoquinone imine (NAPQI) yang menyebabkan kerusakan sel di hati dan sistem saraf pusat. Akumulasi NAPQI akibat overdosis memicu stres oksidatif serta gangguan fungsi hati, yang pada akhirnya menimbulkan gejala klinis toksisitas [13]. Selanjutnya pada tahap 3 pemberian ekstrak secara oral selama 7 hari tidak menimbulkan gejala toksik seperti tremor, gelisah. Gejala toksik seperti gelisah yang ditandai dengan detak jantung cepat dan bulu berdiri, tremor ditandai dengan badan tikus gemetar, lemas ditandai dengan terjadinya penurunan aktivitas dan nafas melambat sedangkan kerontokan bulu termasuk gejala toksisitas pada tikus [13], [21]. Jika terjadi toksisitas yang memengaruhi sistem saraf dan saluran pencernaan, tikus akan menunjukkan tanda-tanda seperti tremor, kejang, kelemahan otot, dan perilaku gelisah. Gejala-gejala ini mencerminkan gangguan fungsi saraf dan ketidakseimbangan tubuh akibat paparan zat toksik [17].

Semua kelompok pada tahap 1 diberi perlakuan yang sama yaitu adaptasi selama 3 hari yang berarti hanya diberikan pakan standart dan minum. Kelompok Kn pada tahap 2 dan 3 (14 hari) diberikan pakan standart dan minum untuk mengetahui kondisi kesehatan tikus yang tidak terpapar parasetamol atau perlakuan lainnya, sehingga memberikan gambaran tentang kondisi normal tikus. Kelompok K- pada tahap 2 dan 3 (14 hari) diberikan perlakuan yang sama yaitu pemberian parasetamol dosis toksik secara terus-menerus untuk mengetahui kondisi kesehatan tikus

yang terus terpapar parasetamol, sehingga memberikan gambaran tentang gejala klinis terparah tikus. Pada fase selanjutnya, yaitu pemberian ekstrak, vitamin C, atau Na-CMC secara oral selama 7 hari pada minggu ketiga, gejala toksik seperti gelisah, bulu rontok, dan lemas masih terjadi pada kelompok K- dan K+1 hanya terdapat gejala bulu rontok. K+1 hanya diberikan Na-CMC 1% yang dimana larutan tersebut tidak memiliki aktivitas antioksidan, tetapi berfungsi sebagai bahan pencampur atau pelarut untuk ekstrak dan vitamin C. Sehingga tidak menimbulkan gejala klinis [13]. Kelompok K+2, P1, P2, dan P3 pada tahap 2 (7 hari) diberikan parasetamol dosis toksik untuk mengetahui gejala klinis yang timbul pada tikus. Setelah itu, kelompok K+2 pada tahap 3 (7 hari) diberikan vitamin C 1000 mg/kg bb sebagai kontrol positif pada pemeriksaan aktivitas antioksidan. Vitamin C memiliki sifat sebagai pelindung hati yang terpapar zat hepatotoksik karena sifat antioksidannya. Kelompok P1, P2, dan P3 pada tahap 3 (7 hari) diberikan ekstrak kulit batang turi 500 (P1), 750 (P2), dan 1000 (P3) mg/kg bb untuk mengetahui aktivitas antioksidan alami yang ada dalam ekstrak pada tikus akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

Tabel 3. Hasil Pengamatan Gejala Toksik pada Tikus

Kelompok	Jumlah tikus	Gejala klinis (Tahap 1)				Gejala klinis (Tahap 2)				Gejala klinis (Tahap 3)			
		Gelisah	Tremor	Bulu rontok	Lemas	Gelisah	Tremor	Bulu rontok	Lemas	Gelisah	Tremor	Bulu rontok	Lemas
Kn	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-	4	-	-	-	-	√	√	√	√	√	-	√	√
K+1	4	-	-	-	-	√	√	√	√	-	-	√	-
K+2	4	-	-	-	-	√	√	√	√	-	-	-	-
P1	4	-	-	-	-	√	√	√	√	-	-	-	-
P2	4	-	-	-	-	√	√	√	√	-	-	-	-
P3	4	-	-	-	-	√	√	√	√	-	-	-	-

Keterangan:

Kn	= Diberi pakan dan minum
K-	= Diberi pakan, minum, parasetamol 1500 mg/kgBB
K+1	= Diberi pakan, minum, Na CMC 1%
K+2	= Diberi pakan, minum, Vitamin C 1000 mg/kgBB
P1	= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 500 mg/kgBB
P2	= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 750mg/kgBB
P3	= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 1000mg/kgBB
Tahap 1	= Fase adaptasi (3 hari)
Tahap 2	= Fase pemberian parasetamol (7 hari)
Tahap 3	= Fase pemberian ekstrak/Na-CMC/vitamin C (7 hari)

b. Berat badan Tikus

Tabel 4. Berat Badan Rata-Rata Tikus

Kelompok	Jumlah Tikus	Berat badan $\bar{x} \pm SD$ (g)		
		Tahap 1	Tahap 2	Tahap 3
Kn	4	152,25 $\pm$ 15,218	166,00 $\pm$ 13,392	166,00 $\pm$ 9,487
K-	4	151,25 $\pm$ 17,933	158,50 $\pm$ 12,974	159,75 $\pm$ 18,264
K+1	4	165,50 $\pm$ 16,114	172,25 $\pm$ 14,500	176,50 $\pm$ 14,177
K+2	4	162,00 $\pm$ 18,348	167,50 $\pm$ 13,772	174,75 $\pm$ 3,403
P1	4	152,75 $\pm$ 13,426	155,50 $\pm$ 19,689	160,75 $\pm$ 16,840
P2	4	160,00 $\pm$ 5,477	166,00 $\pm$ 6,683	168,25 $\pm$ 1,708
P3	4	168,00 $\pm$ 18,850	173,75 $\pm$ 2,630	182,25 $\pm$ 2,062

Keterangan:

Kn	= Diberi pakan dan minum
K-	= Diberi pakan, minum, parasetamol 1500 mg/kgBB
K+1	= Diberi pakan, minum, Na CMC 1%
K+2	= Diberi pakan, minum, Vitamin C 1000 mg/kgBB
P1	= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 500 mg/kgBB
P2	= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 750mg/kgBB
P3	= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 1000mg/kgBB
Tahap 1	= Fase adaptasi (3 hari)
Tahap 2	= Fase pemberian parasetamol (7 hari)
Tahap 3	= Fase pemberian ekstrak/Na-CMC/vitamin C (7 hari)

Berat badan hewan coba ditimbang pada tiga tahap berbeda, yaitu setelah masa adaptasi selama 3 hari, setelah pemberian paracetamol selama 7 hari, serta setelah pemberian ekstrak kulit batang turi putih, vitamin C, atau Na-CMC selama 7 hari. Penurunan berat badan yang signifikan dianggap sebagai indikator adanya potensi efek toksik pada hewan coba. Penurunan berat badan yang signifikan menjadi salah satu indikator potensi gejala toksik pada hewan uji [13].

Berdasarkan Tabel 4, menunjukkan bahwa berat badan tikus meningkat secara konsisten di semua kelompok mulai dari fase adaptasi, pemberian paracetamol, hingga fase pemberian ekstrak. Tikus putih jantan yang digunakan sebagai objek penelitian memiliki berat antara 100 hingga 200 gram. Untuk memantau gejala toksik, pengamatan dilakukan setiap hari sebelum dan setelah perlakuan. Pemberian ekstrak etanol dari kulit batang turi putih ternyata dapat memengaruhi perubahan berat badan tikus, baik peningkatan maupun penurunan. Namun, berdasarkan hasil pengamatan selama perlakuan, semua kelompok, mulai dari kelompok normal (Kn) hingga kelompok yang menerima ekstrak (P3), menunjukkan peningkatan berat badan. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit batang turi putih memberikan dampak positif terhadap penambahan berat badan tikus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa selama proses perlakuan terjadi peningkatan berat badan tikus pada seluruh kelompok, mulai dari kelompok normal (Kn) hingga kelompok yang diberikan ekstrak (P3) [13].

3. Uji Antioksidan

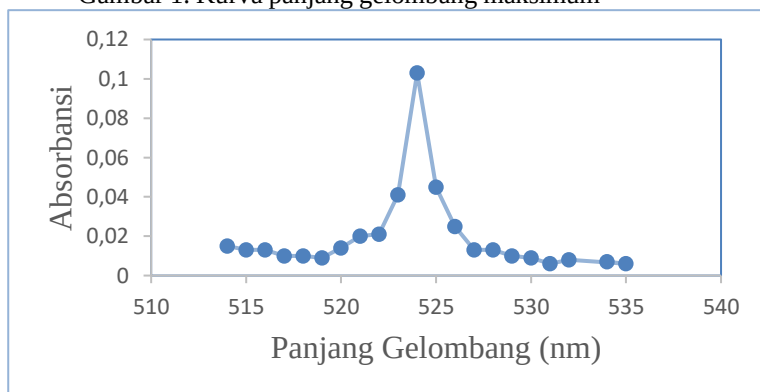
Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol kulit batang turi putih yang diberikan secara oral kepada tikus putih selama 7 hari dengan pemberian pakan dan minum yang seragam untuk menghindari stres. Pemberian ekstrak dilakukan setiap hari pada waktu yang sama menggunakan sonde oral, dan berat badan tikus diukur pada hari ke-8. Aktivitas antioksidan diukur melalui kadar malondialdehid (MDA) sebagai indikator stres oksidatif *in vivo*. MDA merupakan produk akhir peroksidasi lipid akibat radikal bebas yang bersifat toksik. Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan metode Wills menggunakan serum darah tikus [17]. Sebelum pengukuran kadar MDA pada sampel, dilakukan penentuan panjang gelombang max dan kurva standart terlebih dahulu.

a. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 517-535 nm. Tujuan dari penentuan ini adalah untuk mengetahui daerah serapan optimal yang menghasilkan nilai absorbansi tertinggi dari larutan baku [17].

Berdasarkan Gambar 1, dalam penelitian ini pengukuran aktivitas antioksidan (kadar MDA) ekstrak kulit batang turi putih diperoleh pada panjang gelombang maksimum pada 525 nm. Hasil ini selaras dengan penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan ekstrak kulit bawang merah diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 525 nm [22].

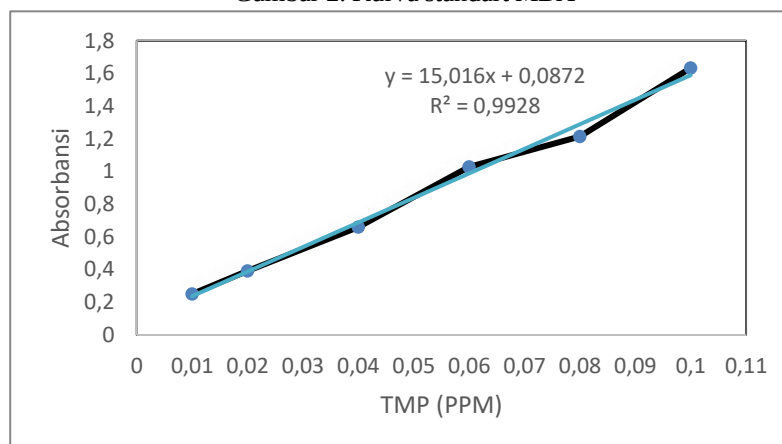
Gambar 1. Kurva panjang gelombang maksimum



b. Pembuatan kurva standart

Pengukuran kurva standar digunakan untuk menentukan konsentrasi zat dalam sampel yang belum diketahui dengan cara kalibrasi. Kurva standar dibuat dengan menyiapkan larutan induk 1,1,3,3-Tetrametoksipropena (TMP) pada konsentrasi 0,1 ppm, kemudian dilakukan variasi konsentrasi menjadi 0,01; 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; dan 0,1 ppm untuk menghasilkan kurva kalibrasi yang akurat [1]. Nilai R^2 untuk mengetahui seberapa baik data hasil percobaan, maka nilai R^2 yang didapatkan 0,9928 yang berarti mendekati angka 1, maka hubungan antara variabel bebas sangat berpengaruh dengan variabel terikat. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa nilai R^2 menunjukkan seberapa baik variabel bebas bisa menjelaskan perubahan pada variabel terikat. Jika nilai R^2 mendekati 1, artinya variabel bebas hampir sepenuhnya bisa membantu memprediksi variabel terikat dengan tepat [17].

Gambar 2. Kurva standart MDA

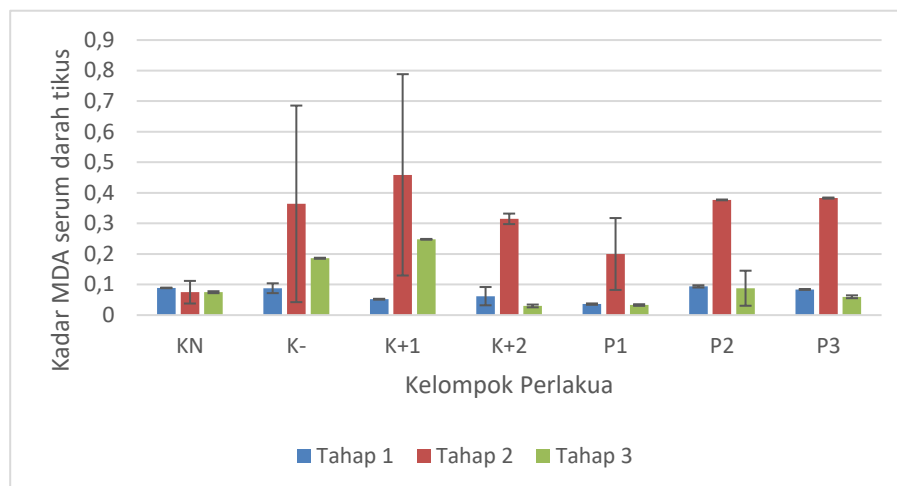


c. Pengukuran aktivitas antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menetralkan atau mengurangi efek radikal bebas. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai sumber antioksidan adalah kulit batang turi putih (*Sesbania grandiflora* (L). Pers). Untuk mengukur kadar senyawa fitokimia dalam ekstrak kulit batang turi, digunakan spektrofotometer UV-Vis *single beam* (VWR-1600PC). Penelitian ini menguji aktivitas antioksidan secara *in vivo* dengan menilai kadar Malondialdehyde (MDA) dalam plasma darah tikus putih jantan sebagai indikator kerusakan sel. Kadar MDA yang tinggi menunjukkan adanya kerusakan sel tubuh. Na-CMC 1% digunakan sebagai kontrol karena tidak memiliki efek toksik [17]. Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan uji antioksidan dilakukan pemeriksaan setelah tahap adaptasi 3 hari, setelah pemberian parasetamol selama 7 hari, dan setelah pemberian ekstrak kulit batang turi putih selama 7 hari.

Hasil absorbansi kadar MDA berdasarkan data pada Gambar 3, menunjukkan bahwa rata-rata (mean) kadar MDA tikus terjadi penurunan pada kontrol normal (Kn) tahap 1 sebesar 0,014 Abs sedangkan pada kelompok (K-) terjadi peningkatan sebesar 0,276 Abs, untuk kelompok (K+1) pemberian Na-CMC terjadi peningkatan sebesar 0,407 Abs, kelompok (K+2) pemberian vitamin C terjadi peningkatan sebesar 0,253 Abs, kelompok (P1) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 500 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 0,164 Abs, kelompok (P2) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 750 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 0,283 Abs, kelompok (P3) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 1000 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 0,299 Abs. Kadar MDA meningkat secara konsisten di kelompok kontrol negatif (K-) hingga kelompok perlakuan tiga (P3) saat pemberian parasetamol, hingga tahap 3 kelompok kontrol negatif (K-) terjadi penurunan sebesar 0,178 Abs, untuk kelompok (K+1) pemberian Na-CMC terjadi penurunan sebesar 0,211 Abs, kelompok (K+2) pemberian vitamin C terjadi penurunan sebesar 0,285 Abs, kelompok (P1) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 500 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 0,167 Abs, kelompok (P2) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 750 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 0,289 Abs, kelompok (P3) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 1000 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 0,323 Abs.

Untuk memantau gejala toksik, pengamatan dilakukan setiap hari sebelum dan setelah perlakuan. Pemberian ekstrak etanol dari kulit batang turi putih ternyata dapat memengaruhi perubahan kadar MDA tikus, baik peningkatan maupun penurunan. Namun, berdasarkan hasil pengamatan pada tahap 1,2 dan 3 menunjukkan nilai MDA mengalami kenaikan pada tahap 2. Namun, mengalami penurunan pada tahap 3 untuk semua kelompok kecuali Kn. Kadar MDA tinggi, maka menunjukkan bahwa radikal bebas dan stres oksidatif dalam tubuh juga meningkat, yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Sebaliknya, jika kadar MDA rendah, hal ini menandakan bahwa aktivitas radikal bebas berkurang, kemungkinan karena adanya senyawa antioksidan yang efektif dalam menetralkan radikal bebas tersebut [23]. Penurunan paling tinggi terdapat pada tahap 3 dikelompok (P3) sebesar 0,323 Abs, Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit batang turi putih memberikan dampak positif terhadap penurunan kadar MDA tikus. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak kulit batang turi mengandung senyawa seperti flavonoid, alkaloid, saponin, triterpenoid, fenolik, tanin, dan steroid, yang terbukti memiliki aktivitas antioksidan. Vitamin C juga efektif menurunkan kadar MDA dengan menyumbangkan elektron untuk menetralkan radikal bebas [13].



Gambar 3. Kadar MDA serum darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)

Keterangan:

- Kn = Diberi pakan dan minum
- K- = Diberi pakan, minum, paracetamol 1500 mg/kgBB
- K+1 = Diberi pakan, minum, Na CMC 1%
- K+2 = Diberi pakan, minum, Vitamin C 1000 mg/kgBB
- P1 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 500 mg/kgBB
- P2 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 750mg/kgBB
- P3 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 1000mg/kgBB
- Tahap 1 = Fase adaptasi (3 hari)
- Tahap 2 = Fase pemberian paracetamol (7 hari)
- Tahap 3 = Fase pemberian ekstrak/Na-CMC/vitamin C (7 hari)

Tabel 5. Nilai normalitas kadar MDA

Kelompok	Tahap 1	Tahap 2	Tahap 3
	Signifikan	Signifikan	Signifikan
Kn	0,272	0,329	0,653
K-	0,865	0,078	0,850
K+1	0,161	0,384	0,972
K+2	0,904	0,706	0,085
P1	0,798	0,340	0,972
P2	0,574	0,972	0,202
P3	0,406	0,850	0,171

Tabel 6. Hasil uji kadar MDA One Way Anova

Parameter	Signifikan
Tahap 1 (Adaptasi)	0,000
Tahap 2 (Paracetamol)	0,096
Tahap 3 (Ekstak/Na-CMC/Vitamin C)	0,000

Berdasarkan data pada Tabel 5. hasil uji normalitas kadar MDA pada tahap 1 (Adaptasi) kelompok (Kn) hingga (P3) menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Sehingga dilakukan uji One Way ANOVA Tabel 6 dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,000 ($\alpha < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji normalitas kadar MDA tahap 2 (Paracetamol) pada semua kelompok menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Sehingga dilakukan uji One Way ANOVA (Tabel 6) dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,096 ($\alpha > 0,05$) yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji normalitas kadar MDA pada tahap 3 (Na-CMC/Vitamin C/Ekstrak kulit batang turi putih) semua kelompok menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Diketahui uji normalitas diperoleh hasil bahwa data terdistribusi normal. Sehingga digunakan uji One Way ANOVA (Tabel 6) dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,000 ($\alpha < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kelompok kontrol normal (Kn dan K+1) menunjukkan kadar MDA yang stabil karena tidak menerima perlakuan antioksidan, sedangkan kelompok yang diberi paracetamol dosis toksik (K-, K+2, P1, P2, dan P3) mengalami peningkatan kadar MDA secara signifikan, menandakan stres oksidatif yang tinggi.

Pemberian vitamin C dan ekstrak kulit batang turi yang mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, triterpenoid, fenolik, tanin, dan steroid berhasil menurunkan kadar MDA secara signifikan melalui aktivitas antioksidan yang kuat, dimana vitamin C berperan menetralkan radikal bebas dan menghambat peroksidasi lipid, sehingga meningkatkan kapasitas antioksidan tubuh [13]

4. Kadar Bilirubin total dan Albumin

Hepar memiliki peran penting dalam proses biokimia dan detoksifikasi, sehingga organ ini seringkali rentan terhadap kerusakan. Secara makroskopis, hati normal berwarna merah kecoklatan dengan permukaan yang rata dan halus, namun kerusakan dan penurunan fungsi hati dapat terjadi akibat paparan senyawa hepatotoksik yang terus-menerus dalam jumlah besar serta pemaparan berbagai bahan toksik [24]. Bilirubin total merupakan pigmen hasil pemecahan sel darah merah yang diproses oleh hati, dan peningkatan kadar bilirubin total dalam darah dapat menandakan adanya gangguan pada hati atau saluran empedu, seperti penyumbatan atau kerusakan fungsi hati. Sedangkan albumin adalah protein utama yang diproduksi oleh hati dan pemeriksaannya digunakan untuk menilai kemampuan hati dalam mensintesis protein; kadar albumin yang rendah biasanya mengindikasikan gangguan fungsi hati atau kerusakan organ hati. Kedua parameter ini sering digunakan dalam tes fungsi hati untuk memantau kesehatan dan mendeteksi adanya penyakit organ hati [25], [26].

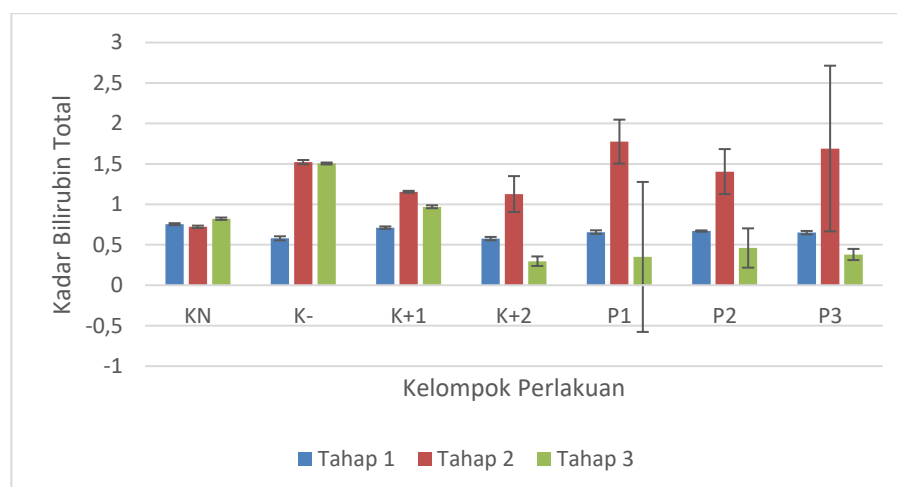
Gambar 4 menunjukkan bahwa kadar bilirubin total tikus meningkat secara konsisten di kelompok negatif (K-) hingga kelompok ekstrak (P3) saat pemberian paracetamol. Pemberian ekstrak etanol dari kulit batang turi putih ternyata dapat memengaruhi perubahan kadar bilirubin total tikus, baik peningkatan maupun penurunan. Namun, berdasarkan hasil pengamatan pada tahap 2 kadar bilirubin total tikus terjadi penurunan pada kontrol normal (Kn) tahap 1 sebesar 0,033 mg/dL, sedangkan pada kelompok (K-) terjadi peningkatan sebesar 0,942 mg/dL, untuk kelompok (K+1) pemberian Na-CMC terjadi peningkatan sebesar 0,443 mg/dL, kelompok (K+2) pemberian vitamin C terjadi peningkatan sebesar 0,550 mg/dL, kelompok (P1) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 500 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 1,118 mg/dL, kelompok (P2) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 750 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 0,735 mg/dL, kelompok (P3) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 1000 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 1,040 mg/dL. Tahap 3 perlakuan pemberian ekstrak, vitamin C, atau Na-CMC, semua kelompok, mengalami penurunan kadar mulai dari (K-) terjadi penurunan sebesar 0,017 mg/dL, untuk kelompok (K+1) pemberian Na-CMC terjadi penurunan sebesar 0,185 mg/dL, kelompok (K+2) pemberian vitamin C terjadi penurunan sebesar 0,830 mg/dL, kelompok (P1) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 500 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 1,425 mg/dL, kelompok (P2) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 750 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 0,945 mg/dL, kelompok (P3) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 1000 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 1,310 mg/dL, menunjukkan penurunan. Hal ini dikarenakan kandungan antioksidan flavonoid dan tanin ditemukan pada ekstrak kulit batang turi meningkatkan proses regenerasi, sehingga dapat mencegah reaksi rantai berlanjut dari peroksidasi lemak dan juga protein akibat dampak dari radikal bebas. Dengan demikian kerusakan sel sel lebih lanjut dapat dicegah [27]. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit batang turi putih memberikan dampak positif terhadap penurunan kadar bilirubin total tikus. Hasil pemeriksaan kadar bilirubin total tahap 1 masing-masing sampel berada pada rentan nilai normal 0,2-0,7 mg/dL. Sesuai dengan penelitian [28] bahwa nilai normal pada bilirubin total adalah 0,2-0,7 mg/dL.

Berdasarkan data pada Tabel 7, hasil uji normalitas kadar bilirubin total pada tahap 1 (Adaptasi) kelompok (Kn) hingga (P3) menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Sehingga dilakukan uji One Way ANOVA (Tabel 8) dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,000 ($\alpha < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji normalitas kadar bilirubin total tahap 2 (Paracetamol) pada semua kelompok menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Sehingga dilakukan uji One Way ANOVA (Tabel 8) dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,027 ($\alpha < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji normalitas kadar bilirubin total pada tahap 3 (Na-CMC/Vitamin C/Ekstrak kulit batang turi putih) semua kelompok menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Sehingga digunakan uji One Way ANOVA (Tabel 8) dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,000 ($\alpha < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Pada penelitian sebelumnya hasil uji One Way ANOVA pengaruh ekstrak daun papaya terhadap bilirubin total data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi $>0,05$ [29].

Gambar 5 menunjukkan bahwa kadar albumin tikus menurun secara konsisten di semua kelompok saat pemberian paracetamol. Pemberian ekstrak etanol dari kulit batang turi putih ternyata dapat memengaruhi perubahan kadar albumin tikus, baik peningkatan maupun penurunan. Namun, berdasarkan hasil pengamatan selama tahap 2 perlakuan pemberian paracetamol, kelompok kontrol negatif (K-) terjadi penurunan sebesar 2,675 g/dL, untuk kelompok (K+1) pemberian Na-CMC terjadi penurunan sebesar 1,925 g/dL, kelompok (K+2) pemberian vitamin C terjadi penurunan sebesar 2,400 g/dL, kelompok (P1) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 500 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 2,675 g/dL, kelompok (P2) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 750 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 1,025 g/dL, kelompok (P3) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 1000 mg/kgbb terjadi penurunan sebesar 2,800 g/dL. Sedangkan selama tahap 3 perlakuan pemberian Na-CMC 1%, vitamin C atau ekstrak, kelompok kontrol negatif (K-) terjadi penurunan sebesar 0,050 g/dL, untuk kelompok (K+1) pemberian Na-CMC terjadi

penurunan sebesar 0,325 g/dL, kelompok (K+2) pemberian vitamin C terjadi peningkatan sebesar 2,800 g/dL, kelompok (P1) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 500 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 1,550 g/dL, kelompok (P2) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 750 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 1,725 g/dL, kelompok (P3) pemberian ekstrak kulit batang turi putih dengan dosis 1000 mg/kgbb terjadi peningkatan sebesar 1,825 g/dL. menunjukkan peningkatan. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit batang turi putih memberikan dampak positif terhadap peningkatan kadar albumin tikus dikarenakan kandungan antioksidan flavanoid dan tanin ditemukan pada ekstrak kulit batang turi meningkatkan proses regenerasi, sehingga dapat mencegah reaksi rantai berlanjut dari peroksidasi lemak dan juga protein akibat dampak dari radikal bebas, Dengan demikian kerusakan sel sel lebih lanjut dapat dicegah [27]. Tikus yang diinduksi paracetamol menunjukkan bahwa pemberian vitamin C dosis tertentu dapat memperbaiki profil enzim hati sekaligus meningkatkan fungsi hepatoseluler, termasuk produksi albumin sebagai protein sintesis utama hati, karena vitamin C mampu memperbaiki kerusakan jaringan hati sehingga kapasitas hati dalam memproduksi albumin meningkat secara signifikan, sementara ekstrak yang mengandung campuran senyawa bioaktif biasanya memerlukan dosis lebih tinggi agar efek antioksidannya seefektif vitamin C murni, dan kandungan zat aktif dalam ekstrak yang bervariasi menyebabkan efeknya dalam meningkatkan kadar albumin kurang konsisten dibandingkan vitamin C yang merupakan senyawa tunggal dan murni dengan efektivitas antioksidan lebih tinggi [30]. Hasil pemeriksaan kadar albumin tahap 1 masing-masing sampel berada pada rentan nilai normal 3,1-4,6 g/dl. Sesuai dengan penelitian [28] bahwa nilai normal pada bilirubin total adalah 3,1-4,6 mg/dl.

Berdasarkan data pada Tabel 9, hasil uji normalitas kadar albumin pada tahap 1 (Adaptasi) kelompok (Kn) hingga (P3) menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Sehingga dilakukan uji One Way ANOVA (Tabel 10) dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,000 ($\alpha < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji normalitas albumin total tahap 2 (Paracetamol) pada semua kelompok menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Sehingga dilakukan uji One Way ANOVA (Tabel 10) dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,021 ($\alpha < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji normalitas kadar albumin pada tahap 3 (Na-CMC/Vitamin C/Ekstrak kulit batang turi putih) semua kelompok menunjukkan nilai signifikan $>0,05$ pada uji Shapiro-Wilk, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Sehingga digunakan uji One Way ANOVA (Tabel 10) dan diperoleh nilai signifikan sebesar 0,000 ($\alpha < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Pada penelitian sebelumnya Hasil One Way ANOVA menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kadar albumin serum pada pre test ($p=0,211$), tetapi terdapat perbedaan signifikan kadar albumin serum pada post test ($p=0,00$) pada Tikus Wistar [31].



Gambar 4. Hasil Kadar Bilirubin Total serum darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)

Keterangan:

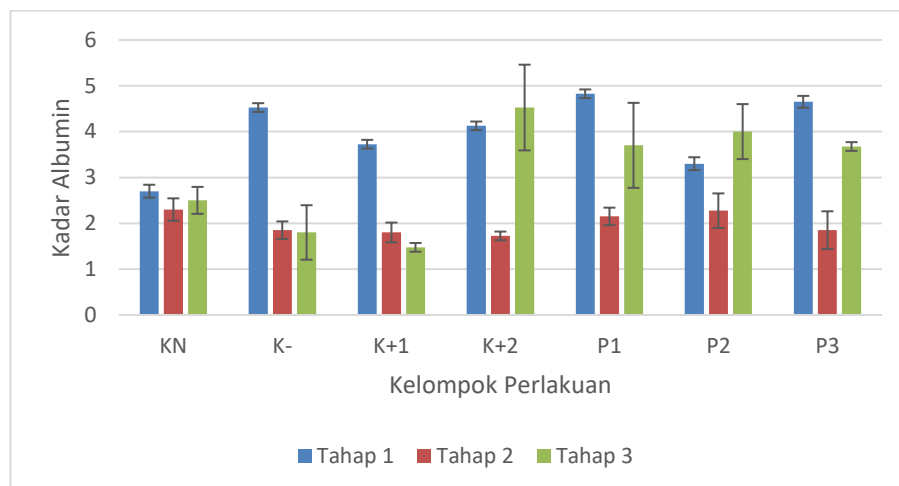
- Kn = Diberi pakan dan minum
- K- = Diberi pakan, minum, paracetamol 1500 mg/kgBB
- K+1 = Diberi pakan, minum, Na CMC 1%
- K+2 = Diberi pakan, minum, Vitamin C 1000 mg/kgBB
- P1 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 500 mg/kgBB
- P2 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 750mg/kgBB
- P3 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 1000mg/kgBB
- Tahap 1 = Fase adaptasi (3 hari)
- Tahap 2 = Fase pemberian paracetamol (7 hari)
- Tahap 3 = Fase pemberian ekstrak/Na-CMC/vitamin C (7 hari)

Tabel 7. Nilai normalitas kadar bilirubin total

Kelompok	Tahap 1	Tahap 2	Tahap 3
	Signifikan	Signifikan	Signifikan
Kn	0,972	0,224	0,224
K-	0,972	0,123	0,972
K+1	0,224	0,972	0,714
K+2	0,572	0,114	0,507
P1	0,798	0,944	0,447
P2	0,683	0,916	0,364
P3	0,577	0,394	0,335

Tabel 8. Hasil uji kadar bilirubin total one way anova

Parameter	Signifikan
Tahap 1 (Adaptasi)	0,000
Tahap 2 (Paracetamol)	0,027
Tahap 3 (Ekstak/Na-CMC/Vitamin C)	0,000

Gambar 5. Hasil Kadar Albumin serum darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)

Keterangan:

- Kn = Diberi pakan dan minum
- K- = Diberi pakan, minum, paracetamol 1500 mg/kgBB
- K+1 = Diberi pakan, minum, Na CMC 1%
- K+2 = Diberi pakan, minum, Vitamin C 1000 mg/kgBB
- P1 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 500 mg/kgBB
- P2 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 750mg/kgBB
- P3 = Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 1000mg/kgBB
- Tahap 1 = Fase adaptasi (3 hari)
- Tahap 2 = Fase pemberian paracetamol (7 hari)
- Tahap 3 = Fase pemberian ekstrak/Na-CMC/vitamin C (7 hari)

Tabel 9. Nilai normalitas kadar albumin

Kelompok	Tahap 1	Tahap 2	Tahap 3
	Signifikan	Signifikan	Signifikan
Kn	0,161	0,683	0,348
K-	0,272	0,272	0,430
K+1	0,272	0,577	0,272
K+2	0,272	0,272	0,555
P1	0,272	0,272	0,365
P2	0,161	0,199	0,224
P3	0,972	0,161	0,316

Tabel 10. Hasil uji kadar albumin one way anova

Parameter	Signifikan
Tahap 1 (Adaptasi)	0,000
Tahap 2 (Paracetamol)	0,021
Tahap 3 (Ekstak/Na-CMC/Vitamin C)	0,000

5. Makroskopis Organ Hati

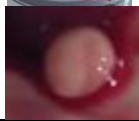
Tikus dibedah untuk diambil organ hepar yang kemudian diamati secara langsung. Setelah hepar diambil, organ tersebut ditimbang, diperiksa warna, konsistensi dan tekstur permukaannya, serta difoto untuk dokumentasi. Pengamatan secara makroskopis ini bertujuan untuk melihat kondisi hepar setelah perlakuan dan sebagai salah satu indikator adanya gejala toksik.

Berdasarkan hasil pengamatan makroskopis pada Tabel 11, warna hepar tikus dari semua kelompok tampak merah gelap dan ditemukan sirosis hepar pada semua kelompok kecuali kelompok Kn. Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa Pemberian paracetamol dengan dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan histopatologi hati tikus menjadi lebih parah. mengidentifikasi bahwa dosis parasetamol yang sangat tinggi mengakibatkan sel-sel hati mengalami nekrosis yang ekstensif dan penurunan fungsi hati yang signifikan [13]. Pengamatan struktur hepar berdasarkan tekstur menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan K+1, K+2, P1, P2, dan P3 terdapat tonjolan (nodul) putih pada permukaan hepar di beberapa lobus. Tonjolan (nodul) pada lobus hepar ini diduga merupakan bentuk reaksi inflamasi akibat masuknya paracetamol ke hepar melalui pembuluh darah. bahwa paracetamol yang diinduksikan pada tikus akan mencapai hepar dan menyebabkan inflamasi atau kerusakan jaringan pada hepar. Sementara itu, tekstur hepar pada kelompok kontrol normal menunjukkan permukaan yang licin dan menandakan keadaan hepar yang normal, karena morfologi hepar normal adalah permukaan rata dan halus dengan warna merah kecoklatan. Hepar yang rusak biasanya menunjukkan permukaan tidak halus atau terdapat bintik-bintik [19].

Proses penimbangan berat organ hepar tikus dilakukan pada hari ke 16 setelah pemberian ekstrak kulit batang turi putih. Sebelum dilakukan pengambilan organ hepar, tikus dieutanasia dengan kloroform lalu dilakukan dislokasi pada bagian leher kemudian pembedahan. Proses pembedahan dilakukan dengan membelah bagian perut, dimana tikus diletakkan dengan posisi terlentang pada nampan. Selanjutnya, organ hepar diambil dan dipotong menggunakan gunting bedah. Penurunan berat hepar merupakan salah satu indikator potensi gejala toksik atau nekrosis terhadap hewan coba [32].

Tabel 11. Hasil pengamatan makroskopis hepar tikus

Kelompok	Jumlah Tikus	Pengamatan			
		Warna	Konsistensi	Tekstur	Berat ($\bar{x} \pm SD$ (g))
Kn	4	Merah Kecoklatan	Kenyal	Halus	6,037 $\pm$ 0,836
					
K-	4	Merah Kecoklatan	Kenyal	Kasar	5,262 $\pm$ 0,656
					
K+1	4	Merah Kecoklatan	Kenyal	Kasar	5,830 $\pm$ 1,387
					
K+2	4	Merah Kecoklatan	Kenyal	Kasar	5,210 $\pm$ 0,979
					

					
		Merah Kecoklatan			
P1	4	 	Kenyal	Kasar	5,100±0,997
		Merah Kecoklatan			
P2	4	 	Kenyal	Kasar	5,257±0,536
		Merah Kecoklatan			
P3	4	 	Kenyal	Kasar	5,317±0,321
Keterangan:					
Kn		= Diberi pakan dan minum			
K-		= Diberi pakan, minum, paracetamol 1500 mg/kgBB			
K+1		= Diberi pakan, minum, Na CMC 1%			
K+2		= Diberi pakan, minum, Vitamin C 1000 mg/kgBB			
P1		= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 500 mg/kgBB			
P2		= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 750mg/kgBB			
P3		= Diberi pakan, minum, ekstrak kulit batang turi 1000mg/kgBB			

V. KESIMPULAN

Pemberian paracetamol dosis toksik terbukti meningkatkan kadar bilirubin total dan menurunkan kadar albumin serum pada tikus, yang menandakan terjadinya kerusakan fungsi hati. Hasil uji statistik One-Way ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada kadar bilirubin total dan albumin antara kelompok kontrol, kelompok yang diinduksi paracetamol, dan kelompok yang menerima ekstrak kulit batang turi putih. Pemberian ekstrak kulit batang turi putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.) mampu membantu menormalkan kadar bilirubin total dan albumin, sehingga ekstrak ini berpotensi sebagai agen pelindung hati terhadap kerusakan akibat paparan zat toksik seperti paracetamol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan banyak terimakasih kepada Laboratorium Kimia Organik FMIPA Universitas Negeri Surabaya, Laboratorium Hewan Coba, Laboratorium Farmakologi, dan Laboratorium Patologi Klinik Prodi Teknologi Laboratorium Medis Universitas Muhammadiyah Sidoarjo yang telah mendukung dan memfasilitasi penelitian ini serta pihak-pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian dan pihak-pihak yang telah membantu memberikan dukungan hingga akhir penelitian.

Daftar Pustaka

- [1] A. Nabila and J. Rohmah, 2023 “Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Bunga Turi Putih (*Sesbania Grandiflora* (L.) Pers.) Terhadap Parameter Sgot Dan Sgpt Pada Organ Hati Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar.” *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, vol. 6, doi: <https://doi.org/10.21070/ups.2620>.
- [2] R. Filaili Alhafiz and J. Rohmah, 2025 “Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Batang Turi (*Sesbania Grandiflora* (L.) Pers.) Terhadap Organ Ginjal Parameter BUN dan Kreatinin pada Tikus yang di Induksi Parasetamol Dosis Toksik.”, doi : <https://doi.org/10.21070/ups.7918>.
- [3] A. Iga Maharani *et al.*, 2021 “Peran Antioksidan Alami Berbahan Dasar Pangan Lokal dalam Mencegah Efek Radikal Bebas”, doi: <https://semnas.biologi.fmipa.unp.ac.id/index.php/prosiding/article/download/355/308/1088>
- [4] N. Istikomah, G. Ayu, R. Saputri, and R. Nurkhalika, 2025 “Studi In Vivo Ekstrak Etanol 96% Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Pada Hewan Mencit Jantan (*Mus musculus*) Yang Terpapar Asap Rokok”, *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, Vol. 12, No. 4, doi : <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/kesehatan>.
- [5] A. Putri Tarigan, D. Retno Gunarti, and D. Sunardi, 2024 “Peran Pemeriksaan Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Anak Stunting: Tinjauan Sistematis”, *J Indon Med Assoc*, Volum: 74, Nomor: 4.
- [6] W. O. Musnina, R. Wulaisfan, J. Akhyar, and Y. Yuyun, 2022 “Potensi Antioksidan Fraksi Organik Daun Turi (*Sesbania grandiflora* L.) Menggunakan Pereaksi DPPH (*Antioxidant Potential of Organic Fraction of Turi Leaf Extract (Sesbania grandiflora* L.) Using DPPH Reagent)”, Vol.9, No.2.
- [7] I. Damayanti, N. W. Antari, and A. A. Sukmaningsih, 2020 “Uji Aktivitas Filter Buah Juwet (*Syzygium cumini*) sebagai Peluruh Radikal Bebas Terhadap Paparan Asap Rokok pada Hati Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)”, vol. 4, pp. 14–20.
- [8] E. W. Kusuma and Y. A. M. Agami, 2021 “Uji Aktivitas Hepatoprotektor Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius roxb*) dan Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) Terhadap Kadar Mda Yang Diinduksi Parasetamol.”, *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, Vol. 12, No. 1, DOI: <https://doi.org/10.34035/jk.v12i1.580>.
- [9] N. Zakiyya and I. Irwandi, 2025, “Case Report : Pasien Laki-Laki Usia 48 Tahun dengan Sirosis Hepatis Stadium Dekompensata Relatif Hepatitis B.”, *Jurnal Kesehatan dan Kedokteran Volume*, Volume. 2 Nomor. 1, Hal 97-104, doi: <https://doi.org/10.62383/vimed.v2i1.1110>
- [10] N. Hasanah and Y. Nailufar, 2024 “Literature Review Gambaran Histopatologi Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) terhadap Efek Parasetamol.”, *Menara Journal of Health Science*, Vol. 3, No. 3, [Online]. Available: <https://jurnal.iakmikudus.org/index.php/mjhs>
- [11] F. Diniarti and H. Romli, 2024 “Penularan Infeksi Hepatitis B Melalui Pasangan Seksual Pada Ibu Hamil Di Kota Bengkulu, Indonesia Transmission Of Hepatitis B Infection Through Sexual Partners In Pregnant Women In Bengkulu City, Indonesia.”, *Journal of Nursing and Public Health*, Vol. 12, No. 2, doi : <https://jurnal.unived.ac.id/index.php/jnph/article/view/7444>.
- [12] A. Anindyaguna, S. Mustofa, D. Indria Anggraini, and R. Z. Oktarlina, 2022 “Drug-Induced Liver Injury Akibat Penyalahgunaan Parasetamol.”, *Medula*, Vo. 12, No.3, doi : <https://doi.org/10.53089/medula.v12i3.561>.
- [13] A. Febrianti and J. Rohmah, 2025 “Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Batang Turi (*Sesbania Grandiflora* (L.) Pers.) Terhadap Organ Hati Parameter SGOT dan SGPT pada Tikus yang di Induksi Paracetamol Dosis Toksik.”, doi : <https://doi.org/10.21070/ups.7857>.
- [14] S. Alifia Hendri and Arfianti, 2021 “Hubungan Kadar Vitamin D dan Gangguan Fungsi Hati pada Pasien Hepatitis B Kronik.”, *Jilid : 15*, No. 1, Hal. 12-20.
- [15] M. Tamba and R. Mentodo, 2023 “Asuhan keperawatan pada pasien dengan seriosis hepatitis di ruang perawatan STA. bernadeth II rumah sakit stella maris makassar.”, doi : <http://repository.stikstellamarismks.ac.id/id/eprint/422/contents>.
- [16] S. W. Kirana and J. Rohmah, 2023 “Uji Toksisitas Ekstrak Bunga Turi Putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.) pada Hati Tikus Putih (*Rattus novergicus*)”, *Health Information : Jurnal Penelitian*, 15(2), e1121, doi : <https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp/article/view/1121>.
- [17] F. Amiliya Ivandah and J. Rohmah, 2024, “Antioxidant Activity Of White Turi (*Sesbania Grandiflora* (L.) Pers.) Leaf Extract On The Liver Organ Of White Rats, Sgot And Sgpt Parameters Induced By Toxic Doses Of Paracetamol [Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Turi Putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.) terhadap Organ Hati Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Parameter SGOT dan SGPT Yang di Induksi Paracetamol Dosis Toksik]”, Doi : <https://doi.org/10.21070/ups.6498>.
- [18] C. N. Mutiarahmi, T. Hartady, and R. Lesmana, 2021 “Kajian Pustaka: Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan.”, *Indonesia Medicus Veterinus*, vol. 10, no. 1, pp. 134–145, doi: 10.19087/imv.2020.10.1.134.
- [19] K. Alipin and N. Rina Nur Azizah, 2021 “Morfologis Dan Berat Relatif Organ Hati Tikus Yang Diinduksi Karagenan Setelah Pemberian Ekstrak Kombinasi Rimpang Temulawak Dan Buah Belimbing Wuluh.” *Artikel pemakalah parallel*, doi : <https://proceedings.ums.ac.id/snpbs/article/view/39>
- [20] M. F. Saerang, H. Jaya Edy, and P. Siampa, 2023 “Formulasi Sediaan Krim Dengan Ekstrak Etanol Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* L.) terhadap *Propionibacterium acnes*.”, *Pharmacon*, Volume 12 Nomor 3, DOI: [10.35799/pha.12.2023.49075](https://doi.org/10.35799/pha.12.2023.49075)

- [21] M. A. Hidayat and J. Rohmah, May 2024 “High Dose Sesbania Grandiflora Extract Alters Rat Kidney Electrolytes based on Insights from Indonesia,” *Academia Open*, vol. 9, no. 2, doi: 10.21070/acopen.9.2024.7812.
- [22] K. Shiba, H. Nursifa, C. K. Kusumawulan, and I. Sopyan, 2022, “Uji Efektivitas In Vivo Dan In Vitro Anti-Aging Pada Sediaan Kosmetik,” *Farmaka*, vol. 20, No. 3, doi: <https://doi.org/10.24198/farmaka.v20i3.38775>.
- [23] J. Makwa *et al.*, 2024 “Pengaruh Ekstrak Daun *Bruguiera gymnorrhiza* terhadap Kadar *Malondialdehid* (MDA) dan Gambaran Histopatologi Pankreas pada Mencit Diabetes *Effect of Bruguiera gymnorrhiza Leaf Extract on malondialdehyde (MDA) Levels and Pancreatic Histopathology in Diabetic Mice*,” vol. 13, no. 2, pp. 244–252, [Online]. Available: <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index>
- [24] F. D. J. Sayekti and T. Ahmad, Oct. 2024 “Aktivitas Hepatoprotektif Madu Rambutuan terhadap Fungsi Hati dan Profil Gen Il-6 Setelah Induksi Minuman Beralkohol secara In Vivo,” *Jurnal Pharmascience*, vol. 11, no. 2, p. 362, doi: 10.20527/jps.v11i2.17317.
- [25] P. Dastjerdi *et al.*, “Liver biomarkers as predictors of prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis,” *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 25, no. 1, Dec. 2025, doi: 10.1186/s12872-025-04647-2.
- [26] E. Gremese, D. Bruno, V. Varriano, S. Perniola, L. Petricca, and G. Ferraccioli, Sep. 01, 2023 “Serum Albumin Levels: A Biomarker to Be Repurposed in Different Disease Settings in Clinical Practice,” *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/jcm12186017.
- [27] D. Nofita, S. N. Sari, and H. Mardiah, Apr. 2020 “Penentuan Fenolik Total dan Flavonoid Ekstrak Etanol Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata* J.R& G.Forst) secara Spektrofotometri,” *Chimica et Natura Acta*, vol. 8, no. 1, p. 36, doi: 10.24198/cna.v8.n1.26600.
- [28] Y. Rakhmawati *et al.*, 2024, “Evaluasi Nilai Protein Total, Albumin, Kreatinin, dan Bilirubin pada Tikus dengan Diet Rendah Protein,” *JURNAL GIZI DAN KESEHATAN*, 16(2), pp. 246–252. doi: 10.35473/jgk.v16i2.582.
- [29] A. Rihhadatul’aisy, K. Ratnaningrum, and D. M. Nugraheni, 2021, “Hepatoprotective Effects of ethanolic extract of Papaya Leaves (*Carica Papaya* L.) With Increased Dose: A Study of Total Bilirubin Levels of Wistar Rats That Given Paracetamol,” *Ahmad Dahlan Medical Journal*, 2(2), 46–57. Doi: <https://doi.org/10.12928/admj.v2i2.5063>.
- [30] Y. Esperanza, S. Prabowo, and F. Handajani, 2021 “Efektivitas Pemberian *Curcumin* terhadap Perbaikan Fungsi Hepar Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi: Studi Literatur,” *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, vol.10, no.2, DOI: <http://dx.doi.org/10.30742/jikw.v10i2.1250>.
- [31] R. A. P. Irawan and M. Rizkawati, 2024, “Pengaruh Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* roxb.) terhadap Kadar Albumin Serum Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol,” *JURNAL KEDOKTERAN SYIAH KUALA*, 24(3), doi: 10.24815/jks.v24i3.36849.
- [32] R. Mezencev *et al.*, Aug. 2024, “The association between histopathologic effects and liver weight changes induced in mice and rats by chemical exposures: an analysis of the data from Toxicity Reference Database (ToxRefDB),” *Toxicological Sciences*, vol. 200, no. 2, pp. 404–413, doi: 10.1093/toxsci/kfae056.