

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK JINTAN HITAM DAN EKSTRAK TEMULAWAK PADA KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Fadhilla Qudsi Ramadhani,¹ Des Suryani,²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

²Departemen Histologi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Latar Belakang: Parasetamol digunakan untuk analgesik dan antipiretik, pemakaiannya yang berlebihan dapat merusak hepar. Herbal pencegah gangguan hepar adalah temulawak. Jintan hitam dapat meningkatkan antioksidan. Dari hasil penelusuran yang penulis cari, belum ada yang meneliti perbandingan jintan hitam dan temulawak sebagai hepatoprotektor, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana perbandingan efek hepatoprotektor kedua herbal ini untuk melihat manakah yang lebih baik potensinya.

Tujuan: Membandingkan efektivitas ekstrak jintan hitam dan temulawak terhadap fungsi hepar tikus yang diinduksi parasetamol.

Metode: Penelitian eksperimental *Laboratorik Posttest Only With Control Group Design*. Sebanyak 4 kelompok diberi perlakuan selama 7 hari. Uji kadar SGOT dan SGPT dilakukan. Analisis data menggunakan *one-way ANOVA post hoc Games-Howell*.

Hasil: Kelompok K- dan K+ pada penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar SGOT SGPT. Terdapat pengaruh pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB pada fungsi hepar, tidak terdapat perbedaan dan pengaruh signifikan pemberian ekstrak jintan hitam dan temulawak dosis 500 mg/kgBB terhadap hepar tikus yang telah diinduksi parasetamol ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Tidak adanya perbedaan efek *hepatoprotektor* pada kelompok yang diberikan ekstrak jintan hitam dan temulawak pada tikus yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: jintan hitam, parasetamol, SGOT, SGPT, temulawak

ABSTRACT

Background: Paracetamol is used for analgesics and antipyretics, its use can damage the liver. Herbs that prevent liver disorders are curcuma. Black cumin can increase antioxidants. From the search results that the authors are looking for, no one has tried searching black cumin and ginger as a hepatoprotector, so researchers want to find out how the effectiveness differences to find better potential.

Objective: This study aims to compare the effectiveness of black cumin extract and curcuma against the liver function of paracetamol-induced rats.

Methods: A laboratory experimental study posttest only with control group design. A total of 4 groups were treated for 7 days. SGOT and SGPT levels were tested. Data analysis using one-way ANOVA post hoc Games-Howell.

Results: K- and K+ groups in this study showed an increase in SGOT SGPT levels. There is an effect of giving a dose of paracetamol 500 mg/kgBB on liver damage, there is no differences and significant effect in the administration of black cumin extract and curcuma dose 500 mg/kgBB to the liver of rats that have been induced by paracetamol ($p > 0.05$).

Conclusion: There was no difference in the effects of hepatoprotector in groups given black cumin extract and curcuma in paracetamol-induced rats.

Keywords: black cumin, curcuma, paracetamol, SGOT, SGPT

1. PENDAHULUAN

Parasetamol dosis tinggi memiliki peranan dalam merusak sel hepar pada tikus. Parasetamol melalui *glucuronidasi* dan sulfasi akan diubah menjadi metabolit yang tidak toksik dan diekskresikan melalui urin.¹ Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinoneimine*) dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutation.

Depleksi glutation mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara *kovalen* dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS) yaitu superoksida / O₂ dan Reaktif Nitrogen Spesies (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya oksidatif. Stress oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatosisitas. Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran plasma, disintegrasi, dan masuknya sel-sel radang.²

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathew George, dkk. yang mengatakan bahwa ada penurunan dari enzim antioksidan pada tikus yang diberikan parasetamol dengan dosis sebanyak 500 mg/kgBB selama 7 hari.³

Ekstrak jintan hitam telah dilakukan penelitiannya sejak lama, hingga saat ini telah berkembang isolasi zat aktif *thymoquinone* nanopartikel jintan hitam yang memberikan efek terapeutik sebagai antidiabetik, anti kanker, anti hipertensi, anti inflamasi, serta bronkodilator.^{4,5} Ekstrak jintan hitam dapat mengendalikan kerusakan hepatosit serta dapat menurunkan lipid peroksidase dan meningkatkan antioksidan. Jintan hitam memiliki mekanisme antioksidan dari flavonoid dan *thymoquinone* yaitu meningkatkan level *glutathione* yang menurun pada stress oksidatif disebabkan pemberian parasetamol. Selain itu, konstituen aktif dari *thymoquinone* dapat melawan CCL4 yang menyebabkan kerusakan hepar. Hal ini dinyatakan dalam penelitian oleh

Kushwah, dkk. bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus.⁶ Penelitian lain yang sejalan yang dinyatakan oleh Adam, dkk. bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 100 dan 900 mg/kgBB adalah konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat efek parasetamol pada sel-sel TIB-73 yang berkorelasi dengan penurunan kadar peroksidasi lipid hati (*malondialdehyde*), peningkatan superoksida tingkat *dismutase*, dan mengurangi konsentrasi *glutathione*. Peningkatan histologi hati juga ditemukan pada kelompok perlakuan selain kelompok parasetamol terbentuknya lipid peroksidasi sehingga menurunkan kadar SGOT dan SGPT.¹¹

Temulawak memiliki kandungan senyawa kurkumin, minyak atsiri, pati, zat tepung, glikosida, toluil, metil, protein, serat, dan kalium. Kandungan senyawa kurkumin yang memiliki efek hepatorepair.⁸ Komponen aktif yang berperan sebagai antioksidan yang terdapat pada temulawak adalah kurkumin dan flavonoid. Flavonoid berperan dalam menekan dari radikal bebas. Oleh karena itu, menimbulkan ide peneliti melakukan penelitian untuk membandingkan efek hepatoprotektif jintan hitam dengan kurkuma terhadap fungsi hepar.

2. METODE

Dalam penelitian ini digunakan teknik eksperimental, menggunakan hewan coba sesuai persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No. 307/KEPK/FKUMSU/2019 untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian, di mana sampel yang merupakan tiga puluh dua ekor tikus wistar putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Masing-masing kandang yang terbuat dari bahan plastik berisi 4 ekor tikus. Semua tikus diberi pakan dan minum ad libitum. Pada bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal. Sebelum penelitian di mulai, tikus dikarantina selama 7 hari. Selanjutnya

diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 7 hari. Kemudian pada hari ke 8 dilakukan pemeriksaan darah diambil.

Adapun kriteria inklusi:

- Tikus jantan
- Umur 8-12 minggu
- Berat badan 150-200 g
- Kondisi fisik sehat dan aktif bergerak
- Tidak tampak kelainan fisik (anatomi)
- Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

Sedangkan Kriteria Eksklusi:

- Timbul kecacatan fisik (luka dan/atau patah tulang) selama masa percobaan
- Tikus yang mati saat proses adaptasi

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus Federer dan di dapatkan hasil $n=6$. Kelompok kontrol negatif (K-) diberikan aquabidest ad libitum, kelompok kontrol positif (K+) diberikan parasetamol 500 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB ditambah parasetamol 500 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan ekstrak temulawak 500 mg/kgBB ditambah parasetamol 500 mg/kgBB.

Perlakuan ini dimulai dengan adaptasi selama 7 hari dan penelitian dilakukan selama 7 hari untuk seluruh kelompok penelitian. Setelah itu pada hari ke 8 dilakukan dekapitasi leher dan di ambil darah melalui jantung tikus kemudian pemeriksaan sampel dilakukan untuk mengukur kadar SGOT dan SGPT hepar tikus di Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium UPHL, Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medandan Laboratorium Kesehatan Daerah Jl. William Iskandar Pasar V Barat I No. 4. Penelitian ini akan dilakukan pada bulan September sampai Desember tahun 2019.

Data rerata SGOT dan SGPT masing-masing kelompok akan dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS (*Statistic*

Package For Science) versi 22. jika data terdistribusi normal, maka akan di analisis dengan *one way ANOVA*, dan dilanjutkan dengan uji *Games howell* tetapi jika uji *ANOVA* tidak memenuhi syarat akan dilakukan uji *Kruskal Wallis*.

3. HASIL PENELITIAN

Penelitian terdiri dari 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). Bahan uji berupa ekstrak jintan hitam dan temulawak yang telah dilakukan uji fitokimia.

Hasil pengukuran kadar fungsi hepar tikus pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel di bawah ini:

Tabel 1. Rerata Kadar SGOT dan SGPT pada Kelompok Perlakuan.

Rerata ±S.D	Kelompok			
	K-	K+	P1	P2
SGOT	223,2± 53,5	176,4± 83,5	133,5± 30,3	170,0± 30,3
SGPT	92,1± 13,0	97,5± 33,7	78,7± 12,6	69,9± 13,8

Dari tabel 1 di atas, kelompok K- kelompok perlakuan yang hanya diberikan diberikan pakan ad libitum serta aquades dan pada K+ kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol menunjukkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang menunjukkan adanya gangguan fungsi hepar pada kedua kelompok, pada kelompok perlakuan yang diberi parasetamol serta ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB maupun parasetamol serta ekstrak temulawak 500 mg/kgBB tidak menunjukkan kesan menurunkan kadar SGOT dan SGPT.

Hasil uji fitokimia dari ekstrak jintan hitam:

Tabel 2. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam Secara Kualitatif.

Parameter uji	Pengamatan	Hasil	Metode
Uji alkaloid	Endapan coklat	+	Kualitatif
Uji kuinon	Hitam	-	
Uji flavonoid	Merah jingga	+	
Uji steroid	Merah kecoklatan	-	

Hasil uji fitokimia dari ekstrak temulawak:

Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Temulawak Secara Kualitatif.

Parameter uji	Pengamatan	Hasil	Metode
Uji flavonoid	Lapisan bawah coklat.	+	Kualitatif
Uji saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama.	-	
Uji alkaloid	Merah jingga.	+	
Uji tanin	Merah kecoklatan	+	
Uji steroid	Coklat.	-	
Uji terpenoid	Atas coklat, bawah merah.	+	

Setelah dilakukan pengujian data didapatkan data berdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama, maka akan dilanjutkan uji *one-way ANOVA* dengan post *hoc Games-Howell*. Dari hasil uji *one-way ANOVA*, didapatkan hasil pada SGPT $p=0,000$, SGOT $p=0,00$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan diantara keempat kelompok. Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda maka dilanjutkan ke uji *Post Hoc Games-Howell*.

Tabel 4. Hasil Uji *Games-Howell* Kadar SGOT Kelompok K-,K+,P1, Dan P2.

Kelompok	Sig.P	Kemaknaan
K- vs K+	0,668 >0,05	Tidak signifikan
K- vs P1	0,030 >0,05	Tidak signifikan
K- vs P2	0,227 >0,05	Tidak signifikan
K+ vs P1	0,657 >0,05	Tidak signifikan
K+ vs P2	0,998 >0,05	Tidak signifikan
P1 vs P2	0,222 >0,05	Tidak signifikan

Dari tabel 4 di atas, didapatkan hasil tidak ada efek protektor kurkuma maupun jintan hitam. Pada kelompok K- yang hanya diberikan diberikan pakan ad libitum serta aquades jika dibandingkan dengan K+ kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol menunjukkan peningkatan kadar SGOT, artinya kedua kelompok ini tidak menunjukkan hasil yang berbeda.

Tabel 5. Hasil Uji *Games-Howell* Kadar SGPT Kelompok K-,K+,P1, Dan P2.

Kelompok	Sig.P	Kemaknaan
K- vs K+	0,982 >0,05	Tidak signifikan
K- vs P1	0,327 >0,05	Tidak signifikan
K- vs P2	0,069 >0,05	Tidak signifikan
K+ vs P1	0,606 >0,05	Tidak signifikan
K+ vs P2	0,330 >0,05	Tidak signifikan
P1 vs P2	0,668 >0,05	Tidak signifikan

Dari tabel 5 di atas, didapatkan hasil bahwa tidak terlihat efek protektor jintan hitam dan temulawak. Pada kelompok K- yang hanya diberikan diberikan pakan ad libitum serta aquades jika dibandingkan dengan K+ kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol menunjukkan peningkatan kadar SGPT, artinya kedua kelompok ini tidak menunjukkan hasil yang berbeda.

4. PEMBAHASAN

Parasetamol dosis tinggi memiliki peranan dalam merusak sel hepar pada tikus. Parasetamol melalui *glucuronidasi* dan *sulfasi* akan diubah menjadi metabolit yang tidak toksik dan diekskresikan melalui urin.¹ Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutathion. Depleksi glutathion mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara kovalen dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan *Reactive Oksigen Species* (ROS) yaitu superoksida atau O₂ dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya oksidatif. Stress oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas. Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran plasma, disintegrasi, dan masuknya sel-sel radang.² Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathew George, dkk yang mengatakan bahwa ada penurunan

dari enzim antioksidan pada tikus yang diberikan parasetamol dengan dosis sebanyak 500 mg/kgBB selama 7 hari.³

Pada penelitian kali ini kelompok K- (kontrol negatif) tidak diberikan perlakuan apa-apa melainkan hanya diberikan diet normal berupa pakan tikus dan aquades, tetapi terdapat kenaikan SGOT dan SGPT sebanyak 3x lipat jika dibandingkan dengan nilai normal. Hal ini diperkirakan karena adanya faktor lingkungan yang mungkin tidak bisa dikontrol pada penelitian ini, faktor yang mungkin mempengaruhi kejadian ini adalah aktivitas fisik dari tikus tersebut, infeksi virus atau bakteri yang tidak dapat dicegah pada laboratorium tempat pelaksanaan penelitian ini.⁹

Berdasarkan hasil analisis yang diperoleh, tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam dan temulawak yang di induksi parasetamol terhadap fungsi hepar tikus. Hal ini dapat dilihat berdasarkan pengamatan terhadap fungsi hepar tikus melalui pengukuran kadar SGOT dan SGPT.

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh el Eyup Eldutar, dkk tetapi dengan jumlah hari pemberian yang berbeda menyatakan bahwa pemberian parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 6 hari menyebabkan hepatotoksisitas dengan menginduksi respon inflamasi dengan naiknya level TNF- α dan IL- β . Selanjutnya, PC menyebabkan apoptosis dan *autophagy* dengan meningkatkan aktivitas tingkat Caspase-3 dan LC3B.¹⁰

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Kuswah dkk yang menyatakan ekstrak jintan hitam dapat mengendalikan kerusakan hepatosit serta dapat menurunkan lipid peroksidase dan meningkatkan antioksidan. Jintan hitam memiliki mekanisme antioksidan dari flavonoid dan *thymoquinone* yaitu meningkatkan level *gluthathione* yang menurun pada stress oksidatif disebabkan pemberian parasetamol. Selain itu, konstituen aktif dari *thymoquinone* dapat melawan CCL4 yang menyebabkan kerusakan hepar. Perbedaan hasil ini dapat dikarenakan beberapa perbedaan yaitu pada penelitian Kushwah, dkk ekstrak disimpan dalam suhu 4°C, selain itu hewan coba

ditempatkan pada ruangan bersuhu 21°C, dengan siklus 12 jam hidup-mati lampu. Hewan coba diperlakukan sesuai standar dari *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (published by the National Academy Press and Washington, D. C)*.⁶

Penelitian lain yang sejalan yang dinyatakan oleh Adam, dkk bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam dosis 900 mg/kgBB adalah konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat efek parasetamol pada sel-sel TIB-73 yang berkorelasi dengan penurunan kadar peroksidasi lipid hati (*malondialdehyde*), peningkatan super oksida tingkat *dismutase*, dan mengurangi konsentrasi *gluthathione*¹¹. Peningkatan histologi hati juga ditemukan pada kelompok perlakuan selain kelompok APAP terbentuknya lipid peroksidasi sehingga menurunkan kadar SGOT dan SGPT.¹¹

Temulawak memiliki kandungan senyawa kurkumin, minyak atsiri, pati, zat tepung, glikosida, tolulil, metil, protein, serat, dan kalium. Kandungan senyawa kurkumin yang memiliki efek hepatorepair.¹² Komponen aktif yang berperan sebagai antioksidan yang terdapat pada temulawak adalah kurkumin dan flavonoid. Flavonoid berperan dalam menekan dari radikal bebas. Pada penelitian ini efek temulawak terlihat dapat menurunkan SGPT dan SGOT tapi belum mencapai nilai normal, penelitian ini berbeda dengan penelitian terdahulu yang menyatakan efek protektif temulawak tercapai dengan dosis 500 mg/kgBB,¹² penelitian lain menyatakan efek *hepatorepair* dicapai pada dosis 800 mg/kgBB dan 1600 mg/kgBB.¹³ Efek protektif belum mencapai sempurna pada penelitian ini maka mungkin perlu di pastikan dan dengan masih berbeda-bedanya dosis efektif yang dinyatakan oleh peneliti, serta bervariasinya metode yang digunakan dalam mendapatkan ekstrak, maka diperlukan penelitian yang terstandar dan kajian fitokimia untuk menentukan dosis yang paling efektif, penelitian ini hanya melakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan ternyata kandungan flavonoid memang ada pada ekstrak jintan hitam dan temulawak untuk menentukan berapa kadar sebenarnya dari ekstrak ini perlu penelitian uji kuantitatif

dengan menggunakan uji HPLC (*High Performance Liquidchromatography*).

Pada hasil penelitian ini, terdapatnya pengaruh dari pemberian ekstrak jintan hitam dengan dosis 500 mg/kgBB dan temulawak 500 mg/kgBB dilihat dari rata-rata nilai SGPT yang menurun pada kelompok P1 dan P2. Pada uji statistik tidak dapat ditetapkan perbandingan efektivitas dari kedua ekstrak tersebut, karena perbedaannya tidak signifikan, hal ini menunjukkan antara jintan hitam dan temulawak mempunyai efek hepatoprotektor yang sama. Tetapi jika dilihat pada tabel 1 nilai SGOT yang lebih rendah terlihat pada kelompok P1 sedangkan pada SGPT yang lebih rendah terlihat pada kelompok P2, namun efek protektif ini belum bisa dikatakan yang paling efektif karena belum mencapai nilai normal.

Pada penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari sama sama tidak memberikan efek protektif yang signifikan jika dibandingkan dengan jintan hitam dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari. Pada penelitian ini masih banyak kekurangan salah satunya adalah kurangnya varian dosis untuk menghasilkan dosis terbaik untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT serta adanya kemungkinan *human error* dalam melakukan pemberian obat dan ekstrak pada hewan uji serta peran senyawa aktif yang berperan dari ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT. Untuk penelitian selanjutnya hendaknya dilakukan dengan menggunakan dosis yang tinggi dan masa perlakuan yang lebih lama untuk mengetahui dosis toksik dan efek samping serta waktu pemakaian yang lebih efektif.

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

- Belum terlihat efek protektif ekstrak jintan hitam dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari pada hepar yang diinduksi oleh parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari.

- Belum terlihat efek protektif pada hepar tikus yang diberikan ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari pada hepar yang telah diinduksi oleh parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB. Tapi dilihat dari rerata kadar enzim hati SGOT dan SGPT terlihat lebih rendah di banding K+ yang diberikan perlakuan berupa parasetamol dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari.
- Ekstrak temulawak dosis 500 mg/kgBB tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibanding ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB.

6. SARAN

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai pengaruh ekstrak jintan hitam serta temulawak dengan dosis yang lebih besar dan komponen - komponen lain yang terkandung di dalamnya terhadap hepar.

Perlu dilakukan identifikasi kuantitatif dari zat aktif yang terdapat dari ekstrak jintan hitam dan temulawak sehingga dapat menentukan dosis yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Forrest, J.A., Clements, J.A., and Prescott, L.F., *Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol*. Clin Pharmacokinet. 1982;7(2): 93-107.
2. Puri, S.K., Habbu, P.V., Kulkarni P.V., Kulkarni, V.H., *Hepatoprotective Activity Of Fungal Endophytic Fractions Of Andrographis Paniculata (Burm. F.) Wall Nees. Leaves In Paracetamol And Ethanol Induced Hepatotoxicity*. Int J Pharm Sci Res. 2019;10(1): 97-107.
3. George, M., Joseph, L., Deshwal, N., Joseph, J., *Hepatoprotective activity of different extracts of Pterospermum acerifolium against paracetamol induced hepatotoxicity in albino rats*. 2016;5(3): 32-36.
4. Khan, M.A., Afzal, M., *Chemical composition of Nigella sativa Linn: Part 2 Recent advances*. Inflammopharmacology. 2016;24(2): 67-79.
5. Kazmi, A., Khan, M.A., *Biotechnological approaches for production of bioactive secondary metabolites in*



- Nigella sativa* : an up-to- date review. 2019;6(2): 172-195.
6. Kushwah, D., Salman, M., Singh, P., Verma V., Ahmad, A., *Protective Effect of Ethanolic Extract of Nigella Sativa Seed in Paracetamol Induced Acute Hepatotoxicity In vivo*. Pakistan J Biol Sci. 2014;17 (4): 517-522.
 7. Eidi, A., Zarin, G.J., Rezazade, S.A., Adeli, R., *Hepatoprotective effect of Berberis vulgaris L. extract on CCl4-induced toxicity in rats*. Trauma Mon. 2011.
 8. Hadinata, M.T., *Uji Efek Hepatorepair Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol*. 2016.
 9. Hayat, M.A., *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging: Volume 3 - Role in Specific Diseases*. Academic Press; 2013.
 10. Eldutar, E., Kandemir F.M., Kucukler, S., Caglayan, C., *Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant – antioxidant status , inflammatory cytokine production , and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats: An experimental and biochemical study*. 2017;(February): 4-9.
 11. Adam, G.O., Rahman, M.M., Lee, S., *Hepatoprotective effects of Nigella sativa seed extract against acetaminophen- induced oxidative stress*. Asian Pac J Trop Med. 2016;9(3): 221-227.
 12. Devaraj, S., Ismail, S., Ramanathan, S., Yam, M.F., *Investigation of Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Standardized Curcuma xanthorrhiza Rhizome in Carbon Tetrachloride- Induced Hepatic Damaged Rats*. 2014.
 13. Klarissa, C., *Uji Efek Pemberian Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol*. 2016.