

THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT of *Ulva Lactuca L* ON SGPT-SGOT ACTIVITY IN RAT

EFEK EKSTRAK ETANOL GANGGANG HIJAU (*Ulva lactuca L.*) TERHADAP AKTIVITAS SGOT-SGPT PADA TIKUS

Puteriragil Atma Pertiwi, Wahyu Widyaningsih*

Fakulty of Pharmacy University of Ahmad Dahlan, Jl. Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta

ABSTRACT

*Damage of liver can be demonstrated by increased cellular enzyme activities. Aspartat aminotransaminase (AST) and Alanin aminotransferase (ALT) are two kinds of enzymes are the most commonly associated with liver damage. One cause of liver damage is free radicals like carbon tetrachloride. Green algae (*Ulva lactuca L.*) contains melatonin that is able to scavenging free radical. This study aims to determine the ability of ethanolic extract of green algae (*Ulva lactuca L.*) as a hepatoprotective to reduce levels of AST and ALT due to free radical compounds CCl₄. This research uses 35 male rats Wistar were divided into 5 groups. Group I as normal controls only given food and drink, Group II is a solvent control each test animals were given an aqueous suspension of 1% CMC-Na, group III were each given ethanol extract of green algae (*Ulva lactuca L.*) at a dose of 100mg/kgBB orally, group IV were each given ethanol extract of green algae (*Ulva lactuca L.*) at a dose of 200mg/kgBB, and group V as comparison control were each given tablet Curcuma at a dose of 200mg/kgBB. All groups were treated for 21 days orally. On day 22 were given injections of CCl₄ 1.0mL/ kg intraperitoneally except Group I. The rats blood was taken and analyzed through eye orbitalis sinus AST and ALT activities. The results were statistically analyzed using One Way ANOVA test followed by LSD test with level of 95%. From the study it can be concluded that ethanolic extract of green algae (*Ulva lactuca L.*) has hepatoprotective effect of being able to reduce activities of SGOT and SGPT in CCl₄-induced white male rats.*

Key words : Ulva lactuca L., AST, ALT, hepatoprotective

ABSTRACT

*Kerusakan pada hepar dapat ditunjukkan oleh aktivitas enzim seluler yang semakin meningkat. SGOT dan SGPT adalah dua macam enzim yang paling sering dihubungkan dengan kerusakan sel hepar. Salah satu penyebab kerusakan hepar adalah senyawa radikal bebas yaitu CCl₄. Ganggang hijau (*Ulva lactuca L.*) memiliki senyawa melatonin yang bersifat anti oksidan. Penelitian ini bertujuan mengetahui kemampuan ekstrak etanol ganggang hijau (*Ulva lactuca L.*) sebagai hepatoprotektor dengan menurunkan kadar SGOT dan SGPT akibat senyawa radikal bebas yaitu CCl₄. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok I (kontrol normal) hanya diberi makan dan minum, kelompok II diberi suspensi CMC-Na 1% sebagai kontrol pelarut, kelompok III diberi suspensi ekstrak etanol ganggang hijau dengan dosis 100mg/kgBB/hari, kelompok IV diberi suspensi ekstrak etanol ganggang hijau dengan dosis 200mg/kgBB/hari, dan kelompok V larutan pembanding tablet curcuma sebagai kontrol pembanding dengan dosis 200mg/kgBB/hari. Perlakuan dilakukan selama 21 hari secara per oral, pada hari ke-22 diberi suntikan CCl₄ 1,0mL/kgBB secara intraperitoneal kecuali kelompok I. Pengambilan darah melalui sinus orbitalis untuk diukur aktivitas SGOT dan SGPT. Hasil yang diperoleh dianalisis statistik menggunakan uji One Way ANOVA dan dilanjutkan dengan uji LSD dengan taraf kepercayaan 95 %. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol ganggang hijau (*Ulva lactuca L.*) dapat menurunkan aktivitas SGOT dan SGPT pada tikus jantan putih yang diinduksi CCl₄.*

*Kata kunci: *Ulva lactuca L.*, SGOT, SGPT, hepatoprotektor*

PENDAHULUAN

Gangguan pada hepar dapat disebabkan oleh berbagai macam faktor, antara lain virus,

radikal bebas, maupun autoimun (Underwood, 1999). Penyakit ini menyebabkan hepar menjadi edema dan nekrosis sehingga kehilangan fungsinya. Salah satu contoh radikal bebas yang menyebabkan gangguan hepar adalah CCl₄. Hepatotoksik yang ditimbulkan oleh CCl₄

Corresponding author : Wahyu Widyaningsih
E-mail: widyaningsihwahyu@yahoo.com

disebabkan oleh senyawa hasil metabolisme yang bersifat radikal bebas. Senyawa radikal bebas tersebut adalah triklorometil (CCl_3^*) dan triklorometilperoksi (CCl_3O_2^*). Mekanisme CCl_4 dalam menyebabkan hepatotoksik adalah metabolisme CCl_4 oleh enzim sitokrom P₄₅₀ di retikulum endoplasma hati menjadi senyawa radikal yaitu triklorometil (CCl_3^*). Secara cepat akan bereaksi dengan oksigen (O_2) yang akan menghasilkan triklorometilperoksi radikal (CCl_3O_2^*). Senyawa-senyawa radikal tersebut sangat beracun dan dapat berikatan dengan asam lemak tak jenuh dalam membran sel yang menyebabkan peroksidasi lipid pada sel-sel hati (Recknagel *et al.*, 1989).

Ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) mengandung senyawa antioksidan yaitu melatonin (Paredes *et al.*, 2009). Melatonin mampu mencegah terbentuknya peroksidasi lipid dengan menghambat terbentuknya senyawa oksigen reaktif (ROS) sehingga mampu melindungi hepar dari senyawa radikal bebas. Gangguan pada hepar dapat dideteksi melalui kenaikan enzim-enzim hepar yaitu SGOT dan SGPT. Rusaknya sel hepatosit menyebabkan perubahan fungsi transport dan permeabilitas membrane mengakibatkan pelepasan enzim SGOT dan SGPT yang ada di sitoplasma menuju sirkulasi darah (Ramaiah, 2007). Kerusakan hepar karena CCl_4 menyebabkan pelepasan SGPT dan SGOT ke dalam darah (Cabre *et al.*, 2000).

Penelitian yang dilakukan oleh Chawla *et al* pada tahun 2008 menunjukkan bahwa melatonin dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT yang diinduksi oleh senyawa radikal bebas. Pada penelitian tersebut, pemberian melatonin berguna untuk melawan efek racun dari sodium fluoride (NaF) yang diinduksi secara oral pada tikus. Sodium Fluoride (NaF) merupakan salah satu senyawa radikal bebas yang dapat meningkatkan SGOT dan SGPT.

Penelitian yang dilakukan oleh Zadvonik *et al* pada tahun 2004 menunjukkan bahwa efek melatonin dapat menurunkan aktivitas SGOT dan SGPT pada tikus yang diinduksi CCl_4 . Penelitian ini juga diperkuat dengan penelitian oleh Kus I *et al* pada tahun 2005 menunjukkan bahwa melatonin dapat menurunkan aktivitas SGOT dan SGPT pada tikus yang diinduksi CCl_4 dilihat secara histopatologik hepar. Begitu juga pada penelitian Hong *et al* pada tahun 2009 membuktikan bahwa melatonin dapat memperbaiki fibrosis hati pada tikus yang diinduksi CCl_4 ditandai dengan menurunnya aktivitas SGOT dan SGPT. Melatonin dapat melindungi sel-sel, jaringan, dan organ terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan

oleh berbagai agen radikal bebas salah satunya karbon tetraklorida (CCl_4) (Hong *et al.*, 2009).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) yang mengandung senyawa melatonin terhadap aktivitas SGOT dan SGPT. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai dasar untuk pemanfaatan melatonin dalam ekstrak etanol ganggang hijau perlindungan hepar terhadap radikal bebas.

METODOLOGI

Bahan dan alat

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah ekstrak etanol 96% ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) yang diperoleh dari Pantai Drini Gunung Kidul. Bahan kimia yang digunakan adalah etanol 96%, CCl_4 , CMC-Na 1%, asam asetat, butanol, aquadest, Tablet Curcuma, dan reagen SGOT dan SGPT.

Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar dengan berat badan 200-300 gram dan berumur kurang lebih 2,5-3 bulan yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Islam Indonesia (UII), Yogyakarta.

Pembuatan ekstrak etanol ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) digunakan *glass ware*, timbangan analitik, *rotary evaporator*, corong Buchner, labu hisap, kertas saring, penangas air. Pada perlakuan hewan uji digunakan spuit injeksi volume 3,0 ml (Terumo), flakon, pipa kapiler, *eppendorf*. Pengukuran aktivitas SGPT dan SGOT menggunakan alat spektrofotometer (Shimadzu UV-1201 V) dengan panjang gelombang 334 nm.

Jalannya Penelitian

Pembuatan Serbuk Simplisia dan ekstrak

Ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) diperoleh di Pantai Drini, Wonosari, Gunung Kidul, DIY yang sebelumnya diidentifikasi kebenarannya di Laboratorium Biologi, MIPA UAD. Ganggang hijau dibersihkan dan dicuci dengan menggunakan air mengalir. Ganggang dimasukkan ke dalam wadah berisi air laut dan didiamkan selama satu hari (12 jam fase penyinaran dan 5 jam fase penggelapan) (Kolar dan Machackova, 2001). Fase penyinaran dan penggelapan adalah untuk mendapatkan zat aktif melatonin yang lebih banyak (Kolar *et al.*, 1997). Ganggang diambil dari setelah fase penggelapan dan dipotong-potong dengan ketebalan 1-5mm. Potongan-potongan tersebut dijemur hingga kering di bawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam. Ganggang kering kemudian diserbuk dengan menggunakan blender.

Serbuk sebanyak 750 g dibasahi dengan pelarut etanol 96% selama 3 jam sambil diaduk, kemudian didiamkan sampai 24 jam. Maserat

disaring dengan menggunakan corong buchner dan proses maserasi diulangi 2 kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Maserat yang diperoleh diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C, setelah etanol tidak menetes dilanjutkan penguapan dengan menggunakan *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental.

Identifikasi Melatonin

Satu gram ekstrak etanol ganggang hijau ditambah dengan 15 ml asam asetat 15%. Larutan kemudian disaring menggunakan kertas saring. Filtrat diekstraksi dengan 50 ml (3 kali) petroleum eter. Sari asam asetat diambil dan ditambah NH₄OH hingga pH 10. Selanjutnya, larutan diekstraksi dengan 50 ml (2 kali) eter. Sari eter dipisahkan dan diuapkan sampai kering, kemudian dilarutkan kembali dalam pelarut etanol 5,0mL. Larutan etanol ditotolkan pada *plate silika gel GF₂₅₄* untuk keperluan preparatif dan dielusi menggunakan fase gerak BAW (n-butanol:asam asetat:air) dengan perbandingan 12:3:5. Bercak yang diperoleh dikerok dan dilarutkan dalam etanol, kemudian disentrifuge dan disaring untuk dipisahkan dari endapan silika. Filtrat yang diperoleh disaring dan ditambah etanol hingga 5,0 ml (Fertaveni, 2012). Identifikasi dengan metode KLT menggunakan silika F₂₅₄ dengan pembanding melatonin standar.

Pembuatan sediaan uji ekstrak etanol ganggang hijau, Tablet Curcuma dan induksi CCl₄.

Sediaan uji dibuat dengan mensuspensikan ekstrak etanol ganggang hijau dalam larutan CMC-Na 1% dalam 2 dosis yaitu pada 100mg/KgBB, 200mg/KgBB. Sebagai pembanding digunakan tablet Curcuma dosis 200mg/kgBB dengan pembawa CMC 1%. Pembuatan Larutan Induksi Hepatotoksik CCl₄

Induksi CCl₄ pada penelitian ini menggunakan dosis 1,0mL/kgBB tikus. Larutan CCl₄ dosis 1,0mL/kgBB (Kuo *et al.*, 2010) dibuat dengan cara melarutkan CCl₄ ke dalam *olive oil* dengan perbandingan 1:1. Pemberian larutan CCl₄ diinjeksikan secara i.p (Lalitsingh *et al.*, 2010).

Perlakuan Hewan Uji

Hewan percobaan dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor hewan uji (tikus). Kelompok I (kontrol sehat) hanya diberi makan dan minum selama 21 hari, kelompok II (kontrol pelarut) diberi suspensi CMC-Na 1% secara peroral selama 21 hari, kelompok III (kontrol pembanding) diberi tablet

curcuma dengan dosis 200 mg/kgBB/hari secara peroral selama 21 hari, Kelompok IV diberi suspensi ekstrak etanol ganggang hijau dengan dosis 100 mg/KgBB/hari secara per oral selama 21 hari, kelompok V diberi suspensi ekstrak etanol ganggang hijau dengan dosis 200 mg/kgBB/hari secara per oral selama 21 hari. Perlakuan dilakukan selama 21 hari, pada hari ke-22 diberi suntikan CCl₄ 1,0 ml/kgBB secara intraperitoneal kecuali kelompok I.

Penetapan aktivitas SGOT dan SGPT

Penetapan aktivitas SGOT dan SGPT diawali dengan pengambilan darah melalui *sinus orbitalis* mata sebanyak 2 ml, didiamkan ± 30 menit dan disentrifuge dengan kecepatan 4000 rpm selama 15 menit hingga didapatkan serum. Setelah itu dibaca aktivitas SGOT dan SGPT menggunakan alat spektrofotometer (Shimadzu UV-1201 V). Aktivitas SGOT dan SGPT ditetapkan berdasarkan reaksi enzimatik. Serum dicampur dengan *reagent kit* dengan temperatur 25°C /30°C. Serum diambil sebanyak 200 mikroliter dan *reagent kit* sebanyak 1000 mikroliter. Setelah homogen dibaca absorbansinya pada menit 1, 2, dan 3 menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 334 nm. Data yang didapatkan berupa absorbansi (A) sehingga untuk mendapatkan kadar aktivitas SGOT dan SGPT (U/L) dengan rata-rata pengurangan dari absorbansi (A) menit ke 1, 2, dan 3 dikali dengan faktor 971. Perhitungan aktivitas dengan rumus sebagai berikut:

$$\left\{ \frac{((\Delta A \text{ menit ke 1 dan 2}) + (\Delta A \text{ menit ke 2 dan 3}))}{2} \right\} \times 971$$

Analisis Data

Data SGOT dan SGPT semua kelompok dianalisis secara statistik dengan ANOVA dan dilanjutkan dengan uji LSD untuk meihat perbedaan aktivitas antar kelompok perlakuan. Efek hepatoprotektif dihitung dengan % protektif berdasarkan rumus:

$$\% \text{ Hepatoprotektif} =$$

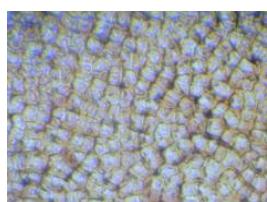
$$\frac{\text{mean aktivitas Kontrol pelarut} - \text{mean aktivitas Perlakuan}}{\text{mean aktivitas kontrol pelarut}} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

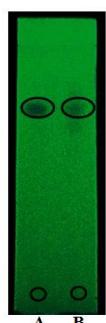
Penelitian diawali dengan identifikasi tanaman dan senyawa aktif yang diduga berefek hepatoprotektif yaitu melatonin. Identifikasi tanaman dilakukan untuk membuktikan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian adalah ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.). Berdasarkan hasil

identifikasi ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) ditemukan adanya fragmen pengenal yaitu sel parenkim yang merupakan ciri khas ganggang hijau (Gambar 1).

Berdasarkan harga faktor retensi (Rf) baik standar melatonin dan ekstrak etanol *Ulva lactuca* L. diperoleh sebesar 0,75. Hasil KLT terlihat pada Gambar 2. Pemastian adanya senyawa melatonin pada bercak sampel di buktikan dengan profil spektra dari sampel yang mempunyai panjang gelombang yang identik dengan standar melatonin. Profil spektra terlihat pada gambar 3. Berdasarkan hasil Rf dan profil spektra dapat disimpulkan bahwa ekstrak ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) memiliki kandungan senyawa yang sama seperti standar yaitu melatonin.



Gambar 1. Hasil Mikroskopis *Ulva lactuca* L



Gambar 2. Hasil Identifikasi Melatonin dengan KLT. A. Standar Melatonin; B. Ekstrak Etanol *Ulva lactuca* L.

Keterangan : (○): bercak totolan melatonin ; (○): titik awal penotolan

Hasil Pengukuran Aktivitas SGOT dan SGPT

Aktivitas SGOT dan SGPT serum setelah diberi perlakuan ekstrak etanol ganggang hijau dan CCl₄ ditunjukkan pada Tabel I. Berdasarkan Tabel I menunjukkan bahwa aktivitas SGOT dan SGPT antar kelompok perlakuan memiliki aktivitas yang lebih besar dibanding kelompok kontrol sehat (berbeda signifikan p < 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian CCl₄ dosis 1 ml/kgBB dapat menimbulkan kerusakan hati yang ditandai dengan meningkatnya aktivitas SGOT dan SGPT dalam darah.

Pemberian ekstrak etanol ganggang hijau dosis 100mg/kg BB dan 200mg/kg BB mampu

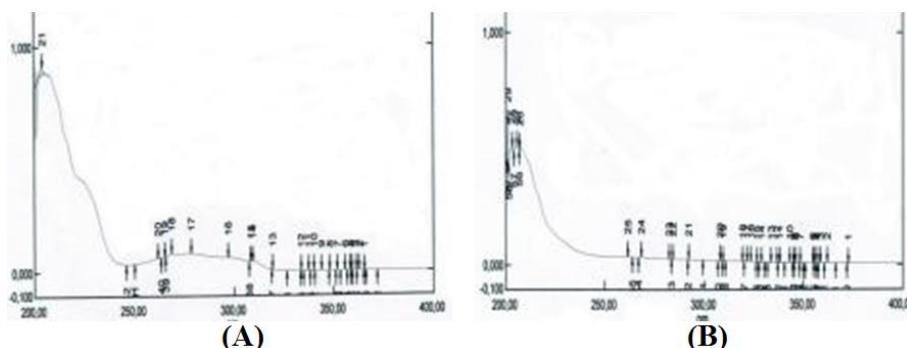
melindungi hati akibat kerusakan CCl₄ ditunjukkan dengan turunnya aktivitas SGOT dan SGPT hati pada semua kelompok yang diberi ekstrak etanol ganggang hijau dibanding kelompok kontrol CCl₄. Hal tersebut mem buktikan bahwa pemberian ekstrak etanol ganggang hijau dengan dosis yang berbeda telah mampu memberikan efek hepatoprotektif dengan menurunkan pelepasan SGOT dan SGPT ke dalam darah. Jika dibandingkan antara kelompok ekstrak etanol ganggang hijau dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB memiliki perbedaan yang signifikan (p < 0,05). Pemberian ekstrak etanol ganggang hijau dosis 200mg/kgBB memiliki kemampuan menurunkan aktivitas SGOT dan SGPT lebih besar dibandingkan dengan ekstrak etanol ganggang hijau dosis 100mg/kgBB.

Pemberian suspensi tablet Curcuma dosis 200mg/kgBB memiliki aktivitas SGOT dan SGPT yang berbeda signifikan (p < 0,05) dengan kelompok lainnya. Aktivitas SGOT dan SGPT yang ditunjukkan pada kelompok pembanding ini paling kecil dibandingkan dengan kelompok lain. Hasil ini menunjukkan bahwa tablet Curcuma yang sudah beredar di pasaran lebih mampu menghambat pelepasan SGOT dan SGPT ke dalam darah dibandingkan dengan pemberian ekstrak. Tablet Curcuma pembanding mengandung senyawa aktif kurkumin yang dapat melindungi hepar sehingga dapat digunakan sebagai hepatoprotektor.

Kemampuan sebagai hepatoprotektif ditunjukkan dengan hasil perhitungan persen hepatoprotektif (Tabel II)

Dari hasil perhitungan persen protektif terlihat bahwa kontrol positif yaitu tablet Curcuma memiliki persen hepatoprotektif lebih besar dibanding ekstrak etanol ganggang hijau dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB yaitu sebesar 32,12 % pada SGOT dan 30,57 % pada SGPT. Hal tersebut menunjukkan bahwa tablet Curcuma lebih mampu melindungi hepar dari CCl₄ dari pada ekstrak etanol ganggang hijau. Persen hepatoprotektif ekstrak etanol ganggang hijau dosis 200 mg/kgBB lebih besar dari pada dosis 100 mg/kgBB yaitu sebesar 26,57 % pada SGOT dan 26,17 % pada SGPT. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak dengan dosis 200mg/kgBB lebih mampu melindungi hepar dari pada dosis 100mg/kgBB.

Ekstrak etanol ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) mampu menurunkan aktivitas SGOT dan SGPT dari tikus putih jantan galur Wistar yang sudah diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) diduga karena kandungan melatonin dalam ekstrak yang bersifat anti oksidan. CCl₄ dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid dalam membran sel yang terjadi melalui senyawa oksigen reaktif



Gambar 3. Profil Spektra (A) Melatonin Standar; (B) Sampel Hasil Pemurnian

Tabel I. Rata-rata aktivitas SGOT dan SGPT tikus setelah diberi perlakuan ekstrak etanol ganggang hijau dan Diinduksi CCl₄

Kelompok	Dosis (mg/KgBB)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
Kontrol sehat (tanpa CCl ₄)	-	16,41 ± 0,41	20,78 ± 0,22
Kontrol CCl ₄	-	26,31 ± 0,93	33,01 ± 0,49
EEGH + CCl ₄	100	22,91 ± 0,63*	26,80 ± 0,41*
EEGH + CCl ₄	200	19,32 ± 0,41*	24,37 ± 0,41*
Kontrol Positif (Tablet Curcuma) + CCl ₄	200	17,86 ± 0,53	22,92 ± 0,72

*Berbeda signifikan dibanding kontrol CCl₄ ($p < 0,05$).

Tabel II. Persen protektif pada kelompok yang diberi ekstrak etanol ganggang hijau dan kontrol positif

Kelompok Perlakuan	% protektif SGOT (U/L)	% protektif SGPT (U/L)
EEGH + CCl ₄	12,92	18,81
EEGH + CCl ₄	26,57	26,17
Kontrol Positif (Tablet Curcuma) + CCl ₄	32,12	30,57

(ROS) karena adanya metabolit reaktif yang dihasilkan yaitu CCl₃* dan CCl₃O₂*. Peroksidasi lipid dan ROS inilah yang menyebabkan terjadinya kerusakan dan kematian sel (Ogeturk *et al.*, 2008). Melatonin dapat menangkal radikal bebas dengan secara langsung dengan menghilangkan ROS seperti OH*, singlet Oksigen, H₂O₂, peroxy radical. Melatonin yang terkandung dalam ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) mampu mengurangi adanya stress oksidatif pada hepar tikus dengan menstimulasi aktivitas enzim antioksidan yaitu Superoxide Dismutase (SOD) dan Glutathione Peroxidase (GSH-Px). Melatonin mampu melindungi hepar tikus yang sudah diinduksi CCl₄ dengan mencegah naiknya aktivitas peroksidasi lipid dan turunnya aktivitas antioksidan SOD dan GSH-Px (Ohta *et al.*, 2004). Jika aktivitas peroksidasi lipid mampu dihambat maka kerusakan atau kematian sel hepar pada tikus

yang sudah diinduksi CCl₄ juga dapat dicegah sehingga pelepasan enzim SGOT dan SGPT ke dalam darah akibat kerusakan sel hepar dapat menurun. Hal tersebut ditunjukkan dari nilai aktivitas SGOT dan SGPT yang mampu mendekati nilai kelompok kontrol normal. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Zavodnik *et al* pada tahun 2004 yang menunjukkan bahwa melatonin mampu melindungi hati tikus yang telah diinduksi CCl₄. Berikutnya, penelitian oleh Kus I *et al* pada tahun 2005 menunjukkan bahwa melatonin mampu mencegah kerusakan hati yang telah diinduksi CCl₄ pada tikus ditunjukkan dengan menurunnya aktivitas SGOT dan SGPT

KESIMPULAN

Ekstrak etanol ganggang hijau (*Ulva lactuca* L.) memiliki efek hepatoprotektif dengan

menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus galur Wistar yang diinduksi CCl₄ pada dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB.

DAFTAR PUSTAKA

- Cabre, M., Camps, J., Paternain, J.L., Ferre, N. & Joven, J., 2000, Time-course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis, *CCEP*, 27, 694-699
- Chawla, S.L., Yadav R., Shah D., Rao M.V., 2008, Protective Action of Melatonin Against Fluoride-Induced Hepatotoxicity in Adult Female Mice, *Research report Fluoride* 41 (1) 44-51
- Fertaveni, B.Z., 2012, Penetapan kadar phytomelatonin ekstrak etanol ganggang hijau (*Spirogyra sp.*) hasil penyarian dengan alat soxhlet dan maserasi secara spektrofotometri, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta
- Hong, R.T., Xu, J.M., and Mei, Q., 2009, Melatonin ameliorates experimental hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats, *World J Gastroenterol*, 15(12): 1452-1458
- Kolar, J., dan Machackova, 2001, Occurrence and possible Function of Melatonin in Plants, *Endpcytosis and cells Res* 14(1): 75-84
- Kolár, J., Machácková, I., Eder, J., Prinsen, E., Van Dongen, W., Van Onckelen, H., Illnerová H., 1997, Melatonin: occurrence and daily rhythm in *Chenopodium rubrum*, *Phytochemistry* 44: 1407-1413
- Kus, I., Ogeturk, M., Oner, H., Sahin, S., Yekeler, H., Sarsilmaz, M., 2004, Protective effects of melatonin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats: a light microscopic and biochemical study, *Cell Biochemistry and Function*, Volume 23, Issue 3, 69-174
- Lalitsingh, R., J. Bhatt, J. Patel, 2010, hepatoprotective activities of ethanolic extract of bark of *Zanthoxylum armatum* DC in CCl₄ induced hepatic demage in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 777-780
- Ogeturk, M., Kus I., Pekmez, H., Yekeler, H., Sahin, S., dan Sarsilmaz, M., 2008, Inhibition of carbon tetrachloride-mediated apoptosis and oxidative stress by melatonin in experimental liver fibrosis, *Toxicology and Industrial Health* 2008; 24: 201-208
- Ohta, Y., Kongo-Nishimura, M., Matsura, T., Yamada, K., Kitagawa, A., dan Kishikawa, T., 2004, Melatonin prevents disruption of hepatic reactive oxygen species metabolism in rats treated with carbon tetrachloride, *J. Pineal* 2004; 36:10-17
- Paredes, S.D., Korkmaz, A., Manchester, L.C., Tan, D.X., Reiter, R.J., 2009, Phytomelatonin: a review. *Journal of Experimental Botany* 60, 57-69
- Ramaiah, S.K., 2007, A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. *Food Chem, Toxicol*, 45, 1551-1557
- Recknagel, R.O., Glende, E.A., Dolak, J.A., Waller, R.L., 1989, Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity, *Pharmacol Ther* 43: 139-154
- Underwood JCE, 1999, *Patologi Umum dan Sistemik*, Trans, Sarjadi, (editor) Edisi 2, Jakarta : EGC
- Zavodnik, L. B., Zavodnik, I.B., Lapshina, E. A., Belonovskaya, E. B., Martinchik, D. I., Kravchuk, R. I., Bryszewska, M., Reiter, R. J., 2004, Protective effects of melatonin against carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats, *Cell Biochemistry and Function* Vol 23, Issue 5, pages 353-359