

Analisis fungsi hati dan fungsi ginjal pada tikus setelah pemberian ramuan cabe Jawa, daun sendok dan seledri

Analysis of liver function and kidney function in rats after giving *Piper retrofractum*, *Plantago major* and *Apium graveolens*

ULFA FITRIANI*, TYAS FRISKA DEWI, ENGGAR WIJAYANTI

Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional Tawangmangu. Jl. Raya Lawu No.11, Tawangmangu, Karanganyar 57792, Jawa Tengah. Tel./fax. +62-271-697010, *email: drulfa05@gmail.com

Manuskrip diterima: 7 Oktober 2018. Revisi disetujui: 14 Januari 2019..

Abstrak. *Fitria U, Dewi TF, Wijauanti E. 2019. Analisis fungsi hati dan fungsi ginjal pada tikus setelah pemberian ramuan cabe Jawa, daun sendok dan seledri. Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon 5: 263-266.* Penentuan nilai fungsi hati (SGOT dan SGPT) dan fungsi ginjal (ureum dan kreatinin) menjadi salah satu aspek penting untuk menilai keamanan obat tradisional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ramuan buah cabe jawa (*Piper retrofractum*), daun sendok (*Plantago major*) dan herba seledri (*Apium graveolens*) pada organ hati dan ginjal tikus. Sebanyak 30 ekor tikus dirandomisasi menjadi 5 kelompok. Kelompok tersebut adalah kelompok kontrol, perlakuan 1 (400 mg/200 g bb), perlakuan 2 (600 mg/200 g bb), perlakuan 3 (800 mg/200 g bb) dan perlakuan 4 (1000 mg/200 g bb). Penelitian ini dilakukan selama dua minggu. Hasil pengukuran parameter SGOT, SGPT dan kreatinin menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$) antara semua kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Sedangkan pada parameter ureum, terdapat kelompok yang mengalami perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol, yaitu kelompok perlakuan 3 ($p = 0,03$). Akan tetapi nilai rerata setelah perlakuan masih dibawah kelompok kontrol (39,5 IU/L), sehingga masih dalam batas normal. Hasil ini menunjukkan bahwa ramuan buah cabe jawa, daun sendok dan herba seledri aman bagi fungsi hati dan ginjal tikus.

Kata kunci: Cabe jawa, daun sendok, fungsi hati, fungsi ginjal, seledri

Abstract. *Fitria U, Dewi TF, Wijauanti E. 2019. Analysis of liver function and kidney function in rats after giving Piper retrofractum Vahl, Plantago major and Apium graveolens. Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon 5: 263-266.* The determination of liver function values (SGOT and SGPT) and kidney function (ureum and creatinine) was one of the important aspects to assess the safety of traditional medicines. The purpose of this study was to determine the effect of giving compound of *Piper retrofractum*, *Plantago major* and *Apium graveolens* herbs to the liver and kidneys of rats. 30 rats were divided into 5 groups randomly. The groups were control group, treatment 1 (400 mg/200 g bw), treatment 2 (600 mg/200 g bw), treatment 3 (800 mg/200 g bw) and treatment 4 (1000 mg/200 g bw). This research was conducted for two weeks. The results of SGOT, SGPT and creatinine parameter measurements showed that there were no significant differences ($p > 0.05$) between all treatment groups with the control group. While in the ureum parameters, there were groups that experienced significant differences to the control group, that was the treatment group 3 ($p = 0.03$). However, the mean value after treatment was still below the control group (39.5 IU/L), therefore it was still within the normal range. These results indicate that the compound of *Piper retrofractum Vahl*, *Plantago major*, *Apium graveolens* herbs was safe for the function of the liver and kidneys of rats.

Keywords: *Piper retrofractum*, *Plantago major*, liver function, kidney function, *Apium graveolens*

PENDAHULUAN

Hati merupakan organ yang berpotensi mengalami kerusakan akibat fungsinya yang berperan pada proses metabolisme dan detoksifikasi bahan kimia yang masuk dalam tubuh. (Sutrisna et al. 2013) Kerusakan hati ditandai dengan nekrosis seluler, peningkatan peroksidase jaringan lipid serta penipisan jaringan GSH. Selain itu terjadi juga peningkatan kadar SGOT (*Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*), SGPT (*Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase*), trigliserid dan alkalin fosfat (Dineshkumar et al. 2013).

Ginjal, terutama bagian nefron, merupakan salah satu organ yang sering mendapat dampak dari penggunaan obat. (Isnard Bagnis et al. 2004) Dampak tersebut tidak hanya pada penggunaan obat konvensional melainkan juga obat tradisional (Sohn et al. 2009). Keamanan obat tradisional menjadi salah satu langkah penting di dalam strategi pengembangan obat tradisional periode 2014-2023 oleh WHO (2013).

Cabe jawa (*Piper retrofractum Vahl*) merupakan tanaman yang tumbuh di daerah tropis dan subtropis. (Yun et al. 2018) Cabe jawa diketahui memiliki khasiat sebagai antipiretik, analgesik, antiinflamasi dan menekan susunan saraf pusat. Kandungan kimia yang dimiliki cabe jawa

diantaranya adalah piperine, chavicine, palmitic acids, piperidin, minyak atsiri, N-isobutyldeka-trans-2-trans-4-dienamide dan sesamin. (Evacuasiy et al. 2010) Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa ekstrak n hexan buah cabe jawa terbukti memiliki antioksidan yang poten (Jadid et al. 2017). Antioksidan memiliki fungsi mencegah pembentukan oksidan, mengubah senyawa oksidan menjadi senyawa lain yang tidak toksik bagi tubuh dan memperbaiki kerusakan yang ada (Sari et al. 2015).

Daun sendok (*Plantago major* L) merupakan tanaman menahun dan termasuk kedalam golongan *Plantaginaceae*. Daun sendok diduga memiliki senyawa aktif yang bermanfaat sebagai hepatoprotektor, antiinflamasi, antiproliferatif, antiapoptosis dan antioksidan. Kandungan aktif yang dimiliki daun sendok diantaranya adalah *ursolic acid*, *apigenin*, *luteolin*, *baicalein*, *aucubin*, dan *scutellarin*. Ekstrak etanol daun sendok diketahui dapat menurunkan massa dan volume hepar serta memperbaiki gambaran histopatologi hepar tikus model hepatotoksik (Sutrisna et al. 2013). Pada penelitian sebelumnya, ekstrak daun sendok juga terbukti dapat memperbaiki toksisitas ginjal yang diinduksi cisplatin pada tikus (Parhizgar et al. 2016).

Herba seledri (*Apium graveolens*) merupakan salah satu tanaman obat yang sering dijumpai di Indonesia. Kandungan yang terdapat pada herba seledri diantaranya adalah flavonoid, saponin, tanin (Suwito et al. 2017). Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa herba seledri dapat menstimulus perbaikan fungsi ginjal dengan mengeliminir toksik tubuh serta dapat mencegah terjadinya batu ginjal (Amnah dan Alshuhaibani 2013).

Kombinasi cabe Jawa, daun sendok dan seledri akan digunakan sebagai ramuan jamu untuk hiperurisemia. Akan tetapi perlu dibuktikan apakah kombinasi ketiga tanaman obat tersebut aman digunakan sebelum dilakukan uji kemanfaatan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah kombinasi cabe Jawa, daun sendok dan seledri aman bagi fungsi hati dan ginjal tikus.

BAHAN DAN METODE

Penyiapan hewan uji dan simplisia

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan, galur *Sprague Dawley* (SD), umur 2-3 bulan, berat badan 200-250 gram, sejumlah 30 ekor. Tikus yang digunakan adalah berkelamin jantan karena tidak dipengaruhi hormon seperti halnya tikus betina, sedangkan galur SD dipilih karena lebih mudah dan tenang (Rahayu et al. 2018). Sebelum diuji, hewan tersebut diaklimatisasi selama satu minggu untuk membiasakan hewan pada kondisi pengujian. Simplisia buah cabe jawa, daun sendok dan herba seledri didapatkan di Balai Besar Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu. Simplisia dibuat ramuan dengan komposisi: buah cabe jawa : daun sendok : herba seledri (10 g: 6 g: 6 g). Ramuan simplisia tersebut kemudian dibuat rebusan.

Pembuatan stok sari rebusan

(i) Perbandingan air dengan bahan ramuan yang akan direbus adalah 10 dibanding 1, jika dosis bahan ramuan 22 g maka air yang dibutuhkan adalah 220 mL ditambah 20 persennya maka total air yang ditambahkan menjadi 264 mL; (ii) Bahan ramuan dipanaskan dalam kualiti berisi air hingga mencapai suhu 90°C selama 15 menit, kemudian hasil rebusan didinginkan dan disaring; (iii) Untuk pemberian pada hewan uji, hasil rebusan dapat dipekatkan agar volume yang diberikan tidak terlalu besar. Hasil rebusan dipekatkan sampai volume menjadi setengahnya; (iv) Konversi dosis untuk tikus 200 g dari manusia berat badan (bb) 70 kg dengan faktor 0,018 (Laurence dan Bacharach 1964). Sehingga dosis yang diberikan ke tikus sebesar $22 \text{ g} \times 0,018 = 0,396$ atau setara dengan 0,4 g; (v) Oleh karena menggunakan stok sari rebusan 10%, maka rumus volume pemberian ke tikus adalah $(\text{Dosis}/10) \times \text{vol stok} = (0,4/10) \times 100 = 4 \text{ mL}$.

Penentuan dosis

Dosis ramuan cabe jawa, daun sendok dan seledri yang digunakan sebanyak 22 gram. Faktor konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018 sehingga dosis yang diberikan ke tikus sebesar $22 \text{ g} \times 0,018 = 0,396$ atau setara dengan 0,4 g/200 g bb tikus. Dosis ini ditetapkan sebagai dosis terendah yang akan diberikan ke tikus. Sedangkan dosis tertinggi ditetapkan 5000 mg/kgbb atau setara dengan 1 g/200 g bb.

Penetapan kelompok

Tikus dibagi menjadi lima kelompok yaitu 1 kelompok kontrol, dan 4 kelompok perlakuan yang diberikan ramuan dosis 0,4 g/200 g bb; 0,6 g/200 g; 0,8 g/200 g dan 1,0 g/200 g bb pada hari pertama perlakuan. Pengamatan selanjutnya dilakukan selama 14 hari.

Analisis data

Data penelitian akan dianalisis menggunakan program SPSS untuk selanjutnya diuji dengan *one way Anova*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui adakah pengaruh pemberian ramuan cabe jawa, daun sendok dan seledri pada fungsi hati dan ginjal tikus putih. Parameter fungsi hati yang dinilai pada penelitian ini adalah SGOT dan SGPT. SGOT dan SGPT merupakan penanda adanya kerusakan sel hati yang sensitif karena terletak di sitoplasma dan baru keluar ke serum darah setelah terjadi kerusakan sel hati (Agrawal dan Gupta 2013). Rerata perubahan fungsi hati sebelum dan setelah perlakuan tercantum pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1 dapat diketahui bahwa pemberian kombinasi cabe jawa, daun sendok dan seledri tidak menyebabkan perbedaan bermakna pada parameter SGOT dan SGPT. Nilai normal SGOT dan SGPT pada tikus adalah $141 \pm 67,4 \text{ IU/I}$ dan $12,6 \pm 4,40 \text{ IU/I}$ (Mitraka 1987). Pada penelitian ini SGPT pada H-0 mengalami kenaikan. Hal ini bisa disebabkan karena stress, baik secara fisik

maupun psikologis yang dialami oleh tikus sebelum perlakuan. Hepatotoksisitas yang ditandai kenaikan SGPT dapat disebabkan oleh stress (Rana et al. 2018). Diketahui terdapat senyawa yang dikandung oleh cabe jawa, daun sendok dan seledri sebagai hepatoprotektor. Penelitian yang dilakukan Turel et al. menyebutkan bahwa daun sendok 25 mg/kg secara signifikan dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT dibandingkan dengan kelompok CC14 (Turel et al. 2009). Ekstrak etanol daun sendok diketahui dapat menurunkan massa dan volume hepar serta memperbaiki gambaran histopatologi hepar tikus model hepatotoksik (Sutrisna et al. 2013). Pada buah cabe jawa terkandung ekstrak n hexan yang terbukti memiliki antioksidan yang poten (Jadid et al. 2017). Antioksidan memiliki fungsi mencegah pembentukan oksidan, mengubah senyawa oksidan menjadi senyawa lain yang tidak toksik bagi tubuh dan memperbaiki kerusakan yang ada (Sari et al. 2015). Cabe jawa juga mengandung piperine yang terbukti dapat Penelitian terhadap pemberian herba seledri pada tikus selama 6 minggu menunjukkan bahwa terjadi perbaikan yang bermakna pada parameter fungsi hati seperti SGOT, SGPT, ALP dan TBARS (Jain et al. 2009). Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa kombinasi cabe jawa, daun sendok dan seledri tidak mempengaruhi fungsi hati tikus putih.

Kadar kreatinin merupakan akumulasi dari kadar kreatinin dalam urin, serum darah, dan laju aliran urin pada pembuangan urea. Penentuan laju filtrasi glomerulus ginjal dan fungsi ginjal dapat menggunakan kadar kreatinin. Hal inilah yang menjadikan kadar urea dan kreatinin digunakan sebagai indikator nefrotoksisitas (Saka et al. 2012). Pada penelitian ini rerata perubahan fungsi ginjal dengan

parameter ureum-kreatinin sebelum dan setelah perlakuan disajikan pada Tabel 2.

Hasil uji Anova pada Tabel 2 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna parameter ureum dan kreatinin sebelum dan setelah perlakuan, kecuali pada parameter ureum dosis 3. Akan tetapi nilai rerata H-14 dosis 3 ureum lebih rendah dibanding nilai rerata pada kelompok kontrol dan kelompok dosis 1, 2, 4. Nilai normal ureum dan kreatinin pada tikus adalah 12,3-24,6 mg/dl dan 0,2-0,5 mg/dl (Anna et al. 2017). Pada penelitian ini, kadar ureum dan kreatinin H-0 terjadi peningkatan. Hal ini bisa terjadi karena efek pakan tikus. Pakan yang diberikan pada tikus adalah jenis All-feed 4 mm. Pakan ini memiliki kandungan protein 14-16%, lemak 4-6%, serat 4-6% dan kadar air 9-10%. Kebutuhan protein tikus seharusnya 12% (Wolfenshon dan Lloyd 2013). Hal ini menunjukkan bahwa pakan yang diberikan pada tikus melebihi kebutuhan normal sehingga mempengaruhi kadar ureum dan kreatinin tikus pada H-0.

Beberapa kandungan yang dimiliki herba seledri adalah flavonoid, saponin, dan tanin (Suwito et al. 2017). Salah satu turunan senyawa aktif flavonoid yaitu quersetin memiliki aktivitas sebagai renoprotektor dengan mekanisme radikal bebas dan membentuk lipid peroksidasi (Meimaridou et al. 2006). Kandungan kimia yang dimiliki cabe jawa diantaranya adalah piperine, chavicine, palmitic acids, piperidin, minyak atsiri, N-isobutyldeka-trans-2-trans-4-dienamide dan sesamin (Evacuasiy et al. 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Sudjarwo et al. (2017) menunjukkan bahwa senyawa piperine terbukti dapat memperbaiki histopatologi ginjal serta menurunkan BUN kreatinin pada tikus.

Tabel 1. Rerata perubahan fungsi hati dengan parameter SGOT dan SGPT (IU/L) sebelum (H-0) dan setelah perlakuan (H-14)

Parameter	SGOT rerata ±SD			SGPT rerata ±SD		
	H-0	H-14	P	H-0	H-14	P
Kontrol	110,33+18,06	116+15,62	1,00	63,17+9,06	50,67+6,38	1,00
Dosis 1	147+17,94	103+4,52	0,05	67,67+11,7	56+5,83	1,00
Dosis 2	136+19,91	120,83+10,10	1,00	66,5+5,39	51,83+6,18	1,00
Dosis 3	124,83+17,90	127,17+10,99	1,00	67,33+5,46	55+4,77	1,00
Dosis 4	102,17+10,10	104,33+7,66	1,00	55+8,44	56+9,76	0,54

Keterangan: p= signifikansi, berbeda bermakna jika $p < 0,05$

Tabel 2. Rerata perubahan fungsi hati dengan parameter Ureum dan Kreatinin (IU/L) sebelum (H-0) dan setelah perlakuan (H-14)

Parameter	Ureum rerata ±SD			Kreatinin rerata ±SD		
	H-0	H-14	P	H-0	H-14	P
Kontrol	30,33+5,57	48,17+4,7	1,00	0,41+0,03	0,37+0,04	1,00
Dosis 1	34,17+4,7	48+6,06	1,00	0,61+0,12	0,41+0,05	0,11
Dosis 2	36,17+8,51	45,5+3,62	0,58	0,53+0,13	0,45+0,04	1,00
Dosis 3	35,50+5,43	39,5+1,64	0,03	0,6+0,11	0,39+0,03	0,06
Dosis 4	37,83+3,87	44,5+4,68	0,15	0,52+0,07	0,41+0,06	1,00

Keterangan: p= signifikansi, berbeda bermakna jika $p < 0,05$.

Salah satu indikator untuk mengetahui kerusakan ginjal adalah dengan mengukur ekskresi protein. Piperine terbukti dapat menurunkan ekskresi protein secara signifikan pada tikus (Samra et al. 2016). Herba seledri dapat menstimulus perbaikan fungsi ginjal dengan mengeliminir toksik tubuh serta dapat mencegah terjadinya batu ginjal (Amnah dan Alsuhaibani 2013). Pada penelitian sebelumnya, ekstrak daun sendok juga terbukti dapat memperbaiki toksisitas ginjal yang diinduksi cisplatin pada tikus (Parhizgar et al. 2016). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Heravi et al. menunjukkan bahwa ekstrak hidroetanol daun sendok dapat melindungi jaringan ginjal pada model radang ginjal tikus yang diinduksi oleh doxorubicin (Heravi et al. 2018). Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi cabe jawa, daun sendok dan seledri masih aman terhadap fungsi ginjal.

Dalam kesimpulan, pemberian ramuan cabe jawa, daun sendok dan seledri pada tikus putih dengan dosis 0,4 g/200 g bb; 0,6 g/200 g; 0,8 g/200 g dan 1,0 g/200 g bb tidak berpengaruh pada fungsi ginjal dan fungsi hati.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Badan Litbang Kementerian Kesehatan terutama Panitia Risbinkes (Riset Binaan Kesehatan) atas dana untuk penelitian ini serta teman-teman yang membantu proses penelitian di Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal S, Gupta D. 2013. Assessment of liver damage in male albino rats after repetitive heat stress of moderate level. *Nat J Physiol Pharm Pharmacol* 3 (2): 147-152. DOI: 10.5455/njppp.2013.3.139-144.
- Amnah, Alsuhaibani MA. 2013. Antioxidant activity of celery in vitro and vivo. *J Am Sci* 9 (6): 459-465.
- Anna IL, Fauziah, Firdus. 2017. Efek pemberian ekstrak etanol kayu manis (*Cinnamomum burmannii* Ness Ex BL) terhadap kadar ureum dan kreatinin tikus (*Rattus norvegicus*) effects of giving cinnamon ethanol extract (*Cinnamomum burmannii* Ness Ex BL) on blood ureum and creatinine level. *J Bioleuser* 1 (2): 70-75.
- Dineshkumar G, Rajakumar R, Mani P, Johnbastin TMM. 2013. Hepatoprotective activity of leaves extract of *Eichhornia crassipes* against CCl₄ induced hepatotoxicity albino rats. *Intl J Pure Appl Zool* 1 (3): 209-212.
- Evacuasiyany E, Santosa S, Irwan M. 2010. Analgesic effect of ethanol extract of long pepper (*Piper retrofractum* Vahl) on mice Swiss-Webster strain. *Jurnal Medika Planta* 1 (1): 25-34.
- Heravi NE, Hosseinian S, Najji Ebrahimi Yazd Z, Shafei MN, Bideskan AE, Shahraki S, Noshahr ZS, Motejjaded F, Beheshti F, Mohebbati R, Parhizgar S, Khajavi Rad A. 2018. Doxorubicin-induced renal inflammation in rats : Protective role of *Plantago major*. *Avicenna J Phytomed* 8 (2): 179-187.
- Isnard Bagnis C, Deray G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanherweghem JL. 2004. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis* 44: 1-11. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.02.009
- Jadid N, Hidayati D, Hartanti SR, Arraniry BA, Rachman RY, Wikanta W. 2017. Antioxidant activities of different solvent extracts of *Piper retrofractum* Vahl . using DPPH assay. *AIP Conf Proc* 1854 (1): id.020019. DOI: 10.1063/1.4985410.
- Jain GC, Pareek H, Khajja BS, Jain K, Jhalani S, Agarwal S, Sharma S. 2009. Modulation of Di- (2- ethylhexyl) phthalate induced hepatic toxicity by *Apium graveolens* L . seeds extract in rats. *Afr J Biochem Res* 3 (5): 222-225.
- Laurence DR, Bacharach AL. 1964. Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. In: Laurence DR, Bacharach AL (eds.). Academic Press, London.
- Meimaridou E, Lobos EA, Hothersall JS. 2006. Renal oxidative vulnerability due to changes in mitochondrial-glutathione and energy homeostasis in a rat model of calcium oxalate urolithiasis. *Am J Physiol Renal*. DOI: 10.1152/ajprenal.00024.2006.
- Mitruka BM. 1987. Clinical Biochemical and Hematological References Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans. 2nd ed. Masson Publishing, USA.
- Parhizgar S, Hosseinian S, Hadjzadeh MA, Soukhtanloo M, Ebrahimzadeh A, Mohebbati R, Najji Ebrahimi Yazd Z, Khajavi Rad A. 2016. Renoprotective effect of *Plantago major* against nephrotoxicity and oxidative stress induced by cisplatin. *Iran J Kidney Dis* 10 (4): 182-188.
- Rahayu L, Yantih N, Supomo Y. 2018. Analisis SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi isoniazid untuk penentuan dosis dan karakteristik hepatoprotektif air buah nanas (*Ananas comosus* L . Merr) mentah. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 16 (1): 100-106.
- Rana Md.M, Khatun A, Khan Md.RI, Anisuzzaman ASMd, Ibne Wahed MI. 2018. Protective effect of *Loranthus globosus* on stress-induced major organ dysfunctions in mice. *Am J Biomed Life Sci* 6 (3): 43-50. DOI: 10.11648/j.ajbls.20180603.12.
- Saka WA, Akhigbe RE, Popoola OT, Oyekunle OS. 2012. Changes in serum electrolytes, urea, and creatinine in *Aloe vera* -treated rats. *J Journal of Young Pharmacists* 4 (2): 78-81. DOI: 10.4103/0975-1483.96620.
- Samra YA, Said HS, Elsherbiny NM, Liou GI, El-Shishtawy MM, Eissa LA. 2016. Cepharranthine and piperine ameliorate diabetic nephropathy in rats : Role of NF- κ B and NLRP3 inflammasome. *Life Sci* 157: 187-199.
- Sari HK, Budirahardjo R, Sulistyani E. 2015. Kadar Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang dipapar stresor rasa sakit berupa electrical foot shock selama 28 hari. *E-Journal Pustaka Kesehatan* 3 (2): 205-211.
- Sohn SH, Lee H, Nam JY, Kim SH, Jung HJ, Kim Y, Shin M, Hong M, Bae H. 2009. Screening of herbal medicines for the recovery of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Environ Toxicol Pharmacol* 28 (2): 206-212. DOI: 10.1016/j.etap.2009.04.005.
- Sudjarwo SA, Eraiko K, Sudjarwo GW, Koerniasari. 2017. Protective effects of piperine on lead acetate induced-nephrotoxicity in rats. *Iranian J Basic Med Sci* 20 (11): 1227-1231.
- Sutrisna, Fitriani AA, Setiawati S, Salim IA, Maskoen AM. 2013. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun sendok (*Plantago major* L) pada tikus model hepatotoksik: Tinjauan anatomi dan histopatologi. *Pharmacy Jurnal Farmasi Indonesia* 10 (1): 1-14.
- Suwito MB, Wahyunitisari MR, Umijati S. 2017. Efektifitas ekstrak seledri (*Apium graveolens* L. Var. *Secalinum alef.*) terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* sebagai alternatif obat kumur. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala* 17 (3): 159-163.
- Türel I, Özbek H, Erten R, Öner AC, Cengiz N, Yılmaz O. 2009. Hepatoprotective and anti-inflammatory activities of *Plantago major* L. *Indian J Pharmacol* 41 (3): 120-124.
- WHO. 2013. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. WHO, Geneva.
- Wolfenshon S, Lloyd M. 2013. Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare. 4 th ed. Willey-Blackwell, West Sussex, UK.
- Yun J, Kim C, Kim MB, Hwang JK. 2018. *Piper retrofractum* Vahl. extract as a PPAR and AMPK activator, suppresses UVB-induced photoaging through mitochondrial biogenesis and MMPs inhibition in human dermal fibroblasts and hairless mice. *Evid Based Compl Alternat Med* 2018: 6172954. DOI: 10.1155/2018/6172954.