

Aktivitas Hepatoprotektor Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Buah Lada Hitam (*Piper nigri* L.) pada Tikus Wistar Diinduksi Parasetamol

Hepatoprotective Activity of Combination of Turmeric Rhizome Extract (*Curcuma longa* L.) and Black Pepper Fruit (*Piper nigri* L.) in Wistar Rats Induced by Paracetamol

Mochamad Herdi Nurzaman*, Adila Awaludin, Aditya Kuncoro, Euis Asrinawangsih

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perjuangan Tasikmalaya, Jawa Barat, Indonesia

*Email Korespondensi: mochamadherdinurzaman@unper.ac.id

Abstrak

Penelitian ini bertujuan meningkatkan aktivitas hepatoprotektor kombinasi kunyit-lada hitam. Hewan dikelompokkan menjadi 6 kelompok. Kontrol normal dan control negatif (parasetamol/PCT) diberikan Na-CMC 1%, kontrol positif (silimarin) 50 mg/Kgbb, kelompok kunyit diberikan 200 mg/Kg bb, kombinasi kunyit-lada hitam 200 mg/Kg bb dan 20 mg/Kgbb (KLH1), kunyit-lada hitam 300 mg/Kgbb dan 20 mg/Kgbb (KLH2) diberikan satu kali sehari selama 7 hari. Pada hari ke-7 selain kontrol normal diberikan induksi PCT dengan dosis 3 g/Kgbb. Setelah 48 jam tikus dikorbankan dan diambil serum darah. Parameter alanin transaminase (ALT) menunjukkan penurunan signifikan ($p < 0,001$) dengan persentasi kadar inhibisi kunyit 29,92%, KLH1 33,62%, KLH2 35,55%, silimarin 44,19% dan parameter aspartat transaminase (AST) ($p < 0,01$) kunyit, KLH1 dan ($p < 0,001$) KLH2, silimarin dengan persentasi inhibisi kunyit 36,11%, KLH1 39,30%, KLH2 43,16% dan silimarin 47,83%. Total protein mengalami peningkatan kadar signifikan ($p < 0,001$) dengan persentasi peningkatan kadar kunyit 41,96%, KLH1 51,51%, KLH2 73,62%, silimarin 81,41% dan albumin dengan persentasi kenaikan kunyit 5%, berbeda signifikan ($p < 0,05$) KLH1 7,67%, KLH2 8,33% dan ($p < 0,01$) silimarin 11,67% semua parameter dibandingkan dengan kelompok negatif. Kombinasi kunyit-lada hitam lebih berpotensi untuk mencegah kerusakan hati dibandingkan dengan ekstrak murninya.

Kata Kunci: parasetamol, kunyit, lada hitam, hepatoprotektor

Abstract

This study aims to increase the hepatoprotective activity of turmeric-black pepper combination. Animals grouped into 6 groups. Normal control and negative control (paracetamol/PCT) administered

Na-CMC 1%, positive control (silymarin) 50 mg/Kg b.w, turmeric group administered 200 mg/Kg b.w., turmeric-black pepper 200 mg/Kg b.w. and 20 mg/Kg b.w. (KLH1), turmeric-black pepper 300 mg/Kg b.w. and 20 mg/Kg b.w. (KLH2) administered daily for 7 days. In addition to normal control, PCT induction was administered with 3 g/Kg b.w. After 48 hours the rats sacrificed and blood serum was collected. Alanine transaminase (ALT) showed a significant decrease ($p < 0.001$) with percent inhibition levels of turmeric 29.92%, KLH1 33.62%, KLH2 35.55%, silymarin 44.19% and aspartate transaminase (AST) ($p < 0.01$) turmeric, KLH1 and ($p < 0.001$) KLH2, silymarin with percent inhibition of turmeric 36.11%, KLH1 39.30%, KLH2 43.16% and silymarin 47.83%. Total protein levels increased significantly ($p < 0.001$) with a percent increase in turmeric levels of 41.96%, KLH1 51.51%, KLH2 73.62%, silymarin 81.41% and albumin with a percent increase in turmeric 5%, significantly different ($p < 0.05$) KLH1 7.67%, KLH2 8.33% and ($p < 0.01$) silymarin 11.67%. All parameters compared to the negative group. The turmeric-black pepper has more potential to protect against liver damage than the pure extract.

Keywords: paracetamol, turmeric, black pepper, hepatoprotective

Diterima: 24 November 2023

Disetujui: 30 Agustus 2024

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i4.2197>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Nurzaman, M. H., Awaludin, A., Kuncoro, A., Asrinawangsih, E., 2024. Aktivitas Hepatoprotektor Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Buah Lada Hitam (*Piper nigri* L.) pada Tikus Wistar Diinduksi Parasetamol. *J. Sains Kes.*, 6(4). 588-596. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i4.2197>

1 Pendahuluan

Hati merupakan organ internal terbesar didalam tubuh yang mempunyai peran dalam detoksifikasi darah, sekresi, pencernaan dan penyimpanan nutrisi [1], [2]. Kerentanan terhadap cedera yang berbeda membawa pada penyebab beberapa kerusakan hati karena fungsi yang krusial [3]. Kerusakan hati dapat disebabkan oleh banyak faktor diantaranya reaksi imun, inflamasi dan zat yang menginduksi oksidatif stress (infeksi virus, iritasi obat, toksin kimia atau alkohol) [4]. Kemajuan pengobatan modern sangat progresif, akan tetapi kerusakan hati masih jadi kendala kesehatan karena senyawa yang efektif masih

belum terpenuhi. Oleh sebab itu maka diperlukan identifikasi obat-obatan untuk pencegahan atau pengobatan kerusakan hati [5].

Metabolisme senyawa toksik dapat merusak sel hati yang dapat dicegah dan diperbaiki oleh senyawa hepatoprotektor [6]. Menurut Gupta [7] kurkumin telah dilaporkan mempunyai aktivitas antiinflamasi, dengan cara menangkap beberapa spesies oksigen reaktif yang membuat fitoaktif untuk hepatoprotektor. Selain itu, kurkumin dapat menangkap radikal bebas yang penting dalam inisiasi peroksidasi lipid disebabkan gugus hidroksil fenolik pada kurkumin yang dapat bereaksi dengan senyawa OH untuk menghasilkan anion fenoksida [8],

[9], [10]. Namun, bioavailabilitas dari kurkumin buruk dan kelarutannya dalam air rendah sehingga penyerapan diusus kurang baik dan eliminasi sistemik dari kurkumin cepat sehingga potensinya kurang optimal [11], [12]. Maka dari itu diperlukan senyawa atau bahan tambahan untuk meningkatkan penyerapan dan menurunkan metabolisme dari kurkumin. Menurut Freitas [13] senyawa Piperin dapat meningkatkan bioavailabilitas dari kurkumin dan Dytrych [12] mengatakan dalam penelitiannya metabolisme dari kurkumin dapat ditekan dan dihambat oleh piperin sehingga bioavailabilitasnya meningkat.

Kunyit merupakan bahan yang digunakan setiap hari terutama dalam bumbu dapur. Kunyit mengandung senyawa kurkuminoid sekitar 3-6,6 % dengan kandungan derivatnya masing-masing sebanyak; kurkumin (70%), dimethoxy kurkumin (20%) dan bis-dimethoxy kurkumin (10%) [11]. Piperin merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat melimpah di lada hitam [12]. Menurut Liu [14] untuk meningkatkan bioavailabilitas dari kurkumin dengan pemberian oral pada tikus sebanyak 20 mg/ Kg bb piperin yang diikuti 6 jam setelah itu diberikan kurkumin sebanyak 200 mg/ Kg bb meningkat 97 kali dibandingkan kurkumin murni.

Berdasarkan data-data diatas, tujuan dari penelitian ini adalah pengujian aktivitas hepatoprotektor dari kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan buah lada hitam yang diinduksi parasetamol pada kerusakan hati tikus Wistar jantan.

2 Metode Penelitian

2.1 Alat

Oven, corong, fotometer Mindray BA-88A, mikrosentrifuga, effendorp, tip, mikropipet, *syringe*, jarum suntik, gunting bedah, sonde oral tikus, gelas kimia, neraca analitik.

2.2 Bahan

Kunyit, lada hitam, etanol 70%, aquadest, tablet parasetamol, kit pereaksi alanin aminotransferase (ALT), kit pereaksi aspartat aminotransferase (AST), kit pereaksi albumin, Kit protein total, NaCl fisiologis, dapar formalin, kertas timbang, kertas saring, asam klorida pekat, kloroform, pereaksi Dragondroff

(bismuth subnitrat dan kalium iodide dalam asam klorida pekat dan air) pereaksi Mayer (raksa (II) klorida dan kalium iodide dalam asam klorida pekat dan air), serbuka magnesium, amil alkohol, larutan besi (III) klorida, gelatin, natrium asetat, pereaksi Stiasny (formaldehid 30% dan asam klorida pekat dengan perbandingan 2:1), natrium hidroksida, n-heksan, pereaksi Liebermann-Burchard (anhidrida asma asetat dan asam sulfat pekat dengan perbandingan 2:1), asam asetat glasial, NaHCO₃, MgSO₄, air mineral, pakan tikus standar, toluene.

2.3 Hewan Uji

Hewan uji dikelompokkan ke dalam enam kelompok, yaitu kelompok kontrol normal dan kontrol negatif (parasetamol/PCT), Kelompok kontrol positif (silimarin) 50 mg/Kgbb, kunyit 200 mg/Kgbb, kombinasi kunyit-lada hitam 200 mg/Kgbb dan 20 mg/Kgbb (KLH1) dan kunyit-lada hitam 300 mg/ Kgbb dan 20 mg/ Kgbb (KLH 2).

2.4 Pengujian Aktivitas Hepatoprotektor

Pengujian aktivitas hepatoprotektor dari kombinasi kunyit dengan lada hitam dilakukan dengan uji *in vivo* yaitu uji pada tikus jantan Wistar. Kelompok kontrol normal dan kontrol negatif diberikan Na-CMC 1%, kelompok silimarin 50 mg/Kgbb, kunyit 200 mg/Kgbb, KLH1 200 mg/Kgbb dengan 20 mg/Kgbb, KLH2 300 mg/Kgbb dengan 20 mg/Kgbb. Pemberian dilakukan 1 kali sehari selama 7 hari. Kemudian 3 jam setelah pemberian hari ke-7 semua kelompok kecuali kelompok normal diinduksi dengan parasetamol dosis 3 g/Kgbb [15]. Setelah 48 jam tikus dikorbankan dengan cara dislokasi leher. Kemudian diambil darah dengan cara pungsi jantung untuk dilakukan pengujian parameter biokimia yaitu AST, ALT, protein total dan albumin. Kemudian ditentukan histologi organ hati.

2.5 Histologi Organ Hati

Organ hati yang telah diisolasi direndam di dalam dapar formalin selama satu minggu. Selanjutnya organ dipotong menjadi bagian yang lebih kecil dan dimasukkan dalam kaset untuk didehidrasi dengan alkohol bertingkat dan xylen. Setelah tahap dehidrasi, organ direndam dalam parafin cair selama satu

setengah jam dan dimasukkan dalam blok parafin untuk dicetak. Blok parafin dibiarkan mengeras pada suhu ruang selanjutnya dimasukkan dalam *freezer* selama 24 jam. Blok parafin disayat tipis setebal 5-10 um menggunakan mikrotom. Sayatan blok diletakkan di atas kaca objek untuk selanjutnya difiksasi dengan pewarna hematoksilin selama 5 menit dan pewarna eosin selama 3 menit.

2.6 Analisis Data

Analisis data menggunakan software SPSS 25.0 dengan metode *oneway ANOVA* yaitu dengan membandingkan data dari setiap kelompok perlakuan.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Standarisasi Ekstrak

Ekstrak kunyit dan lada hitam distandarisasi dan karekterisasi sehingga didapatkan kandungan seperti pada tabel 1.

Tabel 1 Hasil standarisasi ekstrak

Parameter	Ekstrak			
	Kunyit (%)	FHI (%)	Lada Hitam (%)	FHI (%)
Susut Pengeringan	7,5	< 10	8,0	< 10
Rendemen	13,7	> 11	15,9	> 11,3
Skrining Fitokimia				
Golongan Senyawa	Kunyit		Lada Hitam	
Alkaloid	+		+	
Flavonoid	+		+	
Saponin	+		-	
Tanin	+		-	
Steroid/ Triterpenoid	+		+	

Ket: (+) Terdeteksi, (-) Tidak Terdeteksi, FHI (Farmakope Herbal Indonesia, 2017)

Parameter untuk ekstrak kunyit dan lada hitam telah memenuhi standar sesuai yang tertera dalam FHI [16] dan setelah dilakukan skrining fitokimia ekstrak kunyit mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid/triterpenoid dan polifenol. Berdasarkan hasil skrining fitokimia tersebut menunjukkan hasil ekstraksi sesuai dengan senyawa yang ditargetkan yaitu kurkumin yang merupakan golongan senyawa flavonoid. Kemudian, hasil dari skrining fitokimia ekstrak lada hitam mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, steroid/triterpenoid dan polifenol. Dimana target senyawa dari

ekstraksi ini adalah golongan senyawa alkaloid yaitu piperin.

3.2 Pengukuran Aktivitas ALT, AST, Albumin dan Total Protein Serum Darah

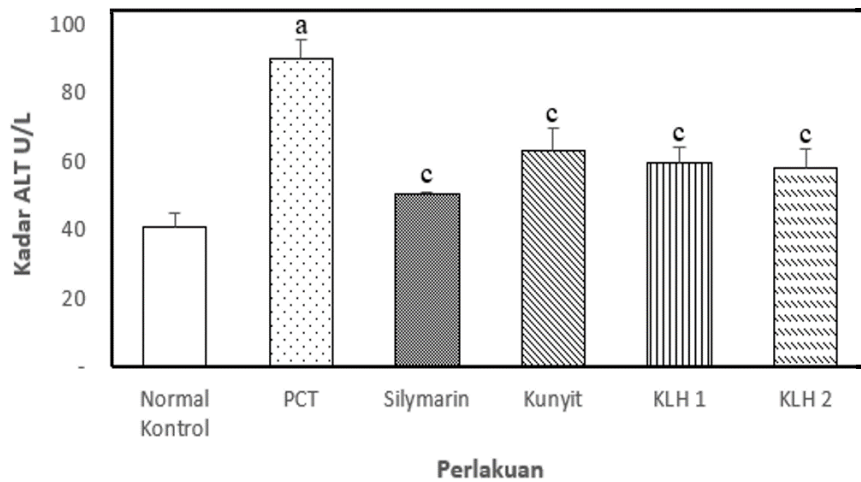
Parasetamol (PCT) merupakan obat yang dapat menginduksi kerusakan hati dan toksisitasnya tergantung dari dosis yang diberikan [17]. Penyebab paling umum kedua dari transplantasi hati didunia adalah toksisitas PCT [15]. PCT dimetabolisme oleh enzim *cytocrom-P450* (Cyp-P450) menghasilkan *N-asteil-p-benzoquineimine* (NAPQI) merupakan senyawa antara reaktif yang dapat menginduksi oksidatif stres [18]. Dalam kondisi normal NAPQI dapat diekskresikan melalui urin ketika dikonjugasi oleh glutathion hati (GSH) [19]. Dalam kasus toksisitas oleh PCT (*overdosis*) mengakibatkan kelebihan NAPQI dan terjadi penipisan glutathion dan pengikatan protein seluler hati menghasilkan oksidatif stres dan disfungsi mitokondria yang akhirnya menginduksi nekrosis dan apoptosis hepatosit [20]. Hal tersebut dapat di lihat pada gambar 1 dan 2 yang menunjukkan kenaikan signifikan ($p < 0,001$) kadar ALT dan AST pada tikus yang diinduksi PCT dosis tinggi 3 g/KgBB setelah 48 jam pemberian dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol normal dengan kenaikan kadar ALT 120,07% dan AST 97,72%. Sedangkan pada gambar 3 dan 4 kelompok PCT dibandingkan dengan kontrol normal menunjukkan penurunan kadar albumin dan total protein yang berbeda signifikan secara berurutan ($p < 0,01$) dan ($p < 0,001$) dengan presentasi penurunan kadar 10,71% dan 50,74%.

Uji aktivitas hepatoprotektor ekstrak dilakukan dengan mengamati enzim ALT, AST, kadar albumin dan total protein dalam serum. Hasil pengukuran aktivitas ALT dapat dilihat pada gambar 1.

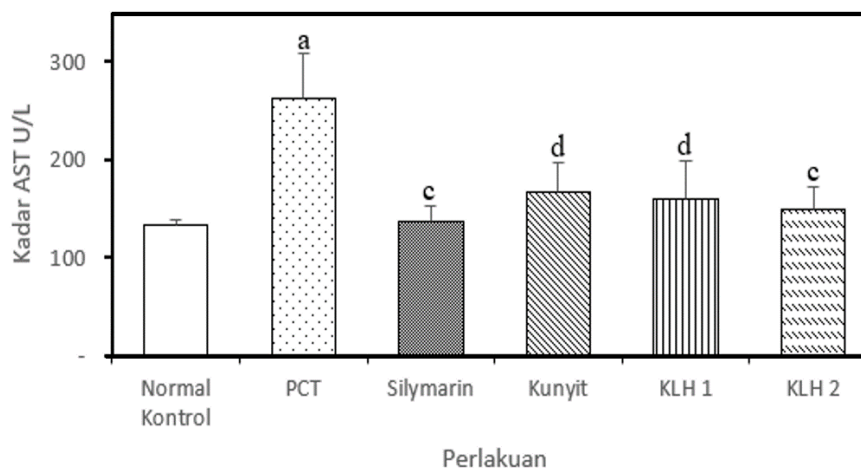
Gambar 1 merupakan hasil berdasarkan pengujian kadar ALT pada tikus terlihat mengalami penurunan kadar yang signifikan ($p < 0,001$) secara statistik setelah diberikan perlakuan. Kombinasi lada hitam dan kunyit mampu menurunkan kadar ALT lebih baik dibandingkan dengan kunyit murni. Hal ini dapat terlihat dari inhibisi penurunan kadar ALT yaitu kunyit murni 29,92%, KLH1 33,62%, KLH2 35,55% dan mendekati inhibisi pembanding silimarin yaitu 44,19%.

Selanjutnya dilakukan pengujian parameter AST dapat dilihat dari gambar 2 hasil dari pengujian selaras dengan pengujian ALT mengalami penurunan kadar secara signifikan ($p < 0,01$) kelompok kunyit, KLH1 dan ($p < 0,001$)

kelompok KLH2, silimarin dibandingkan dengan kelompok PCT dengan persentase inhibisi penurunan kadar kelompok kunyit 36,11%, KLH1 39,30%, KLH2 43,16% dan silimarin 47,83%.



Gambar 1 Histogram Aktivitas ALT setelah diberikan perlakuan. Statistik pengujian a=berbeda signifikan vs kontrol normal $p < 0,001$, b=berbeda signifikan vs kontrol normal $p < 0,01$, c=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,001$, d=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,01$, d=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,05$.



Gambar 2 Histogram Aktivitas AST setelah diberikan perlakuan. Statistik pengujian a=berbeda signifikan vs kontrol normal $p < 0,001$, b=berbeda signifikan vs kontrol normal $p < 0,01$, c=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,001$, d=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,01$, d=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,05$.

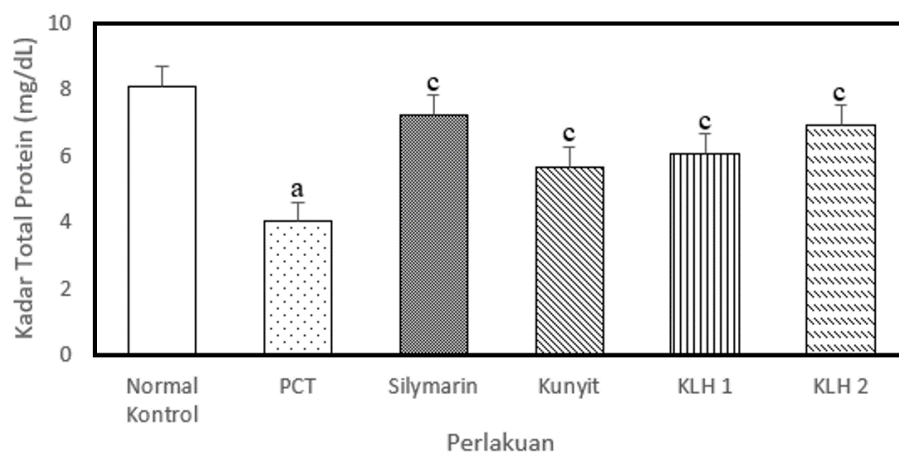
ALT dan AST merupakan indikator utama dalam penentuan parameter kerusakan hati [21]. Dalam sel hepatosit kadar ALT lebih tinggi dibandingkan dengan sel otot rangka, otak dan jantung. Parameter AST dalam hepatotoksitas juga tidak dapat diabaikan meskipun memiliki spesifitas yang lebih rendah terhadap

kerusakan hati karena keberadaannya di organ yang lain [17]. ALT dan AST merupakan enzim yang terdapat didalam sitoplasma sel hepatosit. Ketika terjadi kerusakan sel hepatosit maka akan mengakibatkan perpindahan enzim dari sel hepatosit menuju peredaran darah. Semakin banyak sel hepatosit yang mengalami

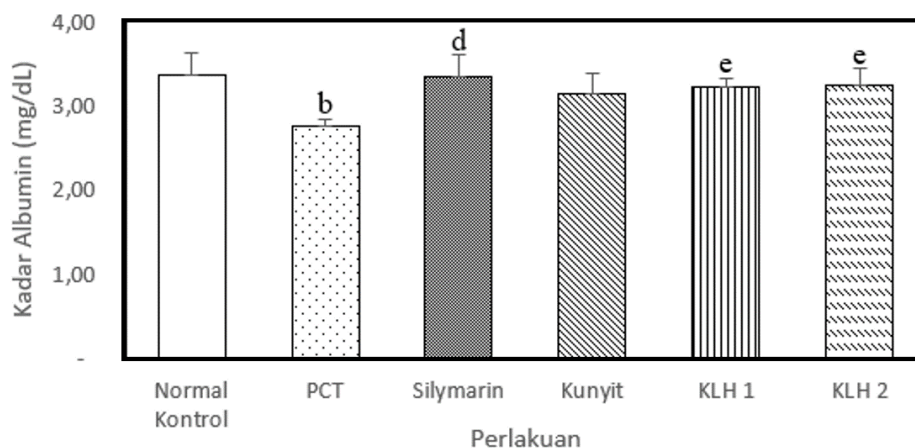
kerusakan maka kadarnya dalam darah akan meningkat. Hal ini lah yang menjadinya biomarker yang efisien untuk kerusakan jaringan hati [22].

Beberapa hasil hepatotoksisitas dilaporkan mengalami penurunan total protein ketika diinduksi dibandingkan dengan normal [23]. Setelah diberikan perlakuan total protein

mengalami peningkatan kadar signifikan ($p < 0,001$) dibandingkan dengan kelompok PCT dengan peningkatan kadar kelompok kunyit 41,96%, KLH1 51,51%, KLH2 73,62% dan silimarin 81,41% terlihat pada gambar 3. Total protein dan albumin dalam serum dijadikan penanda kuantitatif protein yang berguna untuk mengetahui tingkat kerusakan hati [24].



Gambar 3 Histogram Aktivitas Total Protein setelah diberikan perlakuan. Statistik pengujian a=berbeda signifikan vs kontrol normal $p < 0,001$, b=berbeda signifikan vs kontrol normal $p < 0,01$, c=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,001$, d=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,01$, d=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,05$.



Gambar 4 Histogram Aktivitas Albumin setelah diberikan perlakuan. Statistik pengujian a=berbeda signifikan vs kontrol normal $p < 0,001$, b=berbeda signifikan vs kontrol normal $p < 0,01$, c=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,001$, d=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,01$, d=berbeda signifikan vs PCT $p < 0,05$.

Hepatotoksisitas yang mengakibatkan kerusakan hepatosit berdampak pada terganggunya sintesa protein yang mengakibatkan penurunan kadar albumin [25]. Setelah diberikan perlakuan terjadi peningkatan albumin yang dapat dilihat di

gambar 4 dengan persentasi kenaikan kelompok kunyit 5% tidak berbeda signifikan dan KLH1 7,67%, KLH2 8,33% berbeda signifikan ($p < 0,05$) serta silimarin 11,67% berbeda signifikan ($p < 0,01$). Dalam penelitian ini kadar albumin dan total protein mengalami

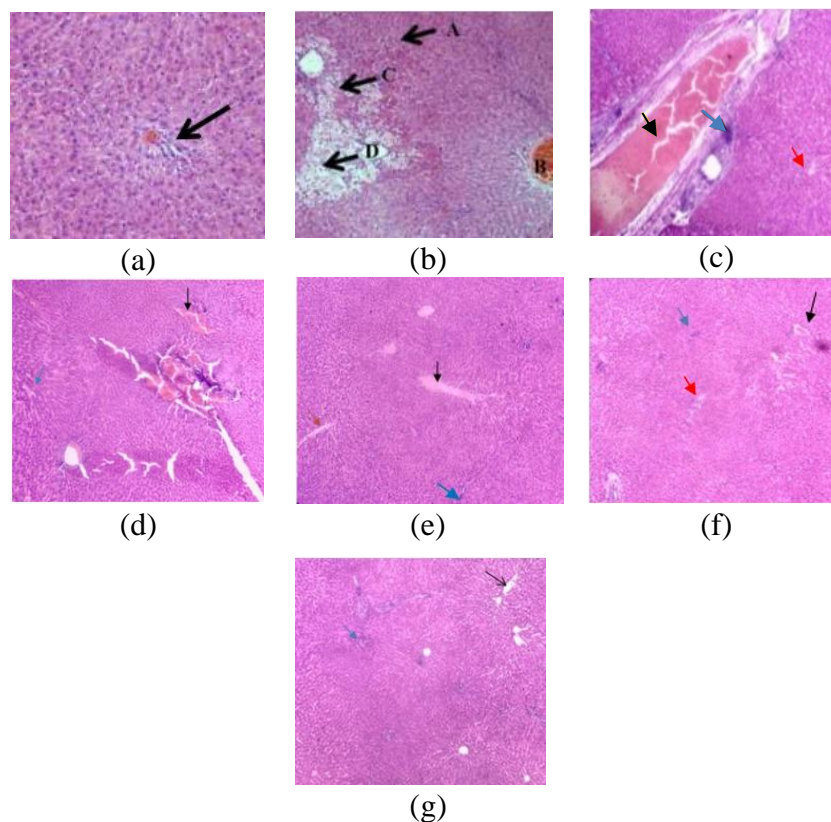
penurunan kadar setelah diberikan induksi PCT. Meskipun demikian, kelompok kunyit, kombinasi lada hitam dengan kunyit dan silimarin dapat mengembalikan kadar albumin dan total protein ke tingkat mendekati normal. Sejalan dengan banyak penelitian yang menggunakan tikus sebagai hewan uji dengan pemberian silimarin atau berbagai ekstrak tumbuhan dapat meningkatkan kadar albumin dan total protein ke tingkat normal [26].

3.3 Histologi Organ Hati

Pada gambar 5 terlihat kelompok positif tampak banyak vena centralis (vc) yang kongesti, sebagian arsitektur hepar tidak tersusun radier. Beberapa hepatosit mengalami degenerasi bengkak keruh (hidropik). Banyak

Sinusoid melebar dengan diantaranya sel-sel kupffer, tampak deposit sel-sel radang limfosit, nekrosis hepatosit ditemukan. Hasil tersebut sesuai dengan yang dinyatakan pada pustaka, dimana kerusakan hati yang ditimbulkan oleh PCT berupa perdarangan serta nekrosis sel [27].

Menurut Mitchell [28] degenerasi hidropik terjadi akibat adanya gangguan transport aktif yang mengakibatkan sel tidak mampu mengeluarkan ion Na^+ sehingga konsentrasi ion Na^+ di dalam sel naik. Hal tersebut berpengaruh pada proses osmosis yang menyebabkan *influx* air ke dalam sel sehingga mengakibatkan pembengkakan sel seperti vakuola dan nukleus membesar, juga terlihat jelas granular-granular di dalam nukleus.



Gambar 5 Hasil histologi dengan perbesaran 400× , (a) pustaka hati normal dan (b) pustaka hati kelompok positif [27] , (c) kelompok PCT, (d) kelompok silimarin, (e) kelompok kunyit, (f) KLH1, (g) KLH2. Panah kuning (Kongesti vc), hitam (deposit sel radang limfosit), merah (pelebaran sinusoid).

Hasil pengamatan histologi pada kelompok yang diberi sampel maupun pembanding menunjukkan adanya kerusakan sel hati yang

lebih ringan dibandingkan dengan kelompok positif. Pada jaringan hati yang diberi kombinasi KLH2 menunjukkan kerusakan hati yang lebih

ringan dari kelompok ekstrak yang lainnya namun tidak lebih baik dibandingkan dengan kelompok silimarin.

4 Kesimpulan

Ekstrak kunyit dengan dosis 200 mg/Kgbb dan kombinasi ekstrak lada hitam dosis 20 mg/KgbbB dengan kunyit dosis 200 dan 300 mg/KgBB meunjukkan efek hepatoprotektif terhadap kerusakan sel hepatosit yang diinduksi PCT dengan penurunan kadar enzimatik ALT dan AST serta kenaikan kadar albumin dan total protein dalam serum. Ekstrak kunyit murni dibandingkan dengan kombinasi kunyit dengan lada hitam tidak berbeda signifikan secara statistik. Tapi, kombinasi kunyit dengan lada hitam secara umum lebih berpotensi untuk mencegah kerusakan hati dibandingkan dengan ekstrak murninya.

5 Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Kami menyampaikan terima kasih kepada Prodi Farmasi Universitas Perjuangan Tasikmalaya atas penyedia sarana dan prasarana laboratorium penelitian

5.2 Penyanggah Dana

Dana Penelitian berasal dari internal Universitas Perjuangan Tasikmalaya

5.3 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

5.4 Etik

Penelitian ini mendapatkan izin kelayakan etik melalui Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya No.076/E.02/KEPK-BTH/VIII/2023.

5.5 Konflik Kepentingan

Tidak ditemukan konflik kepentingan dalam penelitian ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] L. Ye *et al.*, "The hepatoprotective effects of Herb Tea Essences on phenanthrene-induced liver damage in mice," *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, vol. 256, no. February, 2023, doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114899.
- [2] Y. Chiu, S. Chou, C. Chiu, and C. Kao, "ScienceDirect Hepatoprotective effect of the ethanol extract of *Polygonum orientale* on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice," *J. Food Drug Anal.*, vol. 26, no. 1, pp. 369–379, 2017, doi: 10.1016/j.jfda.2017.04.007.
- [3] R. U. Hamzah *et al.*, "Effect of partially purified sub-fractions of *Pterocarpus mildbraedii* extract on carbon tetrachloride intoxicated rats," *Integr. Med. Res.*, vol. 7, no. 2, pp. 149–158, 2018, doi: 10.1016/j.imr.2018.01.004.
- [4] H. Zhao, B. Deng, D. Li, L. Jia, and F. Yang, "Enzymatic-extractable polysaccharides from *Cordyceps militaris* alleviate carbon tetrachloride-induced liver injury via Nrf2/ROS/NF- κ B signaling pathway," *J. Funct. Foods*, vol. 95, no. June, p. 105152, 2022, doi: 10.1016/j.jff.2022.105152.
- [5] P. Pan *et al.*, "Biomedicine & Pharmacotherapy Plumbagin ameliorates bile duct ligation-induced cholestatic liver injury in rats," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 151, no. April, p. 113133, 2022, doi: 10.1016/j.biopha.2022.113133.
- [6] M. Bishnoi, K. Chopra, L. Rongzhu, and S. K. Kulkarni, "Protective effect of curcumin and its combination with piperine (bioavailability enhancer) against haloperidol-associated neurotoxicity: Cellular and neurochemical evidence," *Neurotox. Res.*, vol. 20, no. 3, pp. 215–225, 2011, doi: 10.1007/s12640-010-9229-4.
- [7] M. K. Gupta, V. Sansare, B. Shrivastava, S. Jadhav, and P. Gurav, "Fabrication and evaluation of mannose decorated curcumin loaded nanostructured lipid carriers for hepatocyte targeting: In vivo hepatoprotective activity in Wistar rats," *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov.*, vol. 3, no. October 2021, p. 100083, 2022, doi: 10.1016/j.crphar.2022.100083.
- [8] S. Roy and J. W. Rhim, "Preparation of carbohydrate-based functional composite films incorporated with curcumin," *Food Hydrocoll.*, vol. 98, no. July 2019, p. 105302, 2020, doi: 10.1016/j.foodhyd.2019.105302.
- [9] P. Rachtanapun *et al.*, "Characterization of chitosan film incorporated with curcumin extract," *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 6, pp. 1–15, 2021, doi: 10.3390/polym13060963.
- [10] K. H. Erna, W. X. L. Felicia, K. Rovina, J. M. Vonnie, and N. Huda, "Development of curcumin/rice starch films for sensitive detection of hypoxanthine in chicken and fish meat," *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.*, vol. 3, no. February, p. 100189, 2022, doi: 10.1016/j.carpta.2022.100189.
- [11] T. Chuachroen and C. M. Sabliov, "Development of coating material by incorporating curcumin-

- loaded zein nanoparticles to maintain the quality of mango (*Mangifera indica* L. cv. Nam Dokmai),” *J. Agric. Food Res.*, vol. 10, no. November, p. 100444, 2022, doi: 10.1016/j.jafr.2022.100444.
- [12] P. Dytrych *et al.*, “Therapeutic potential and limitations of curcumin as antimetastatic agent,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 163, p. 114758, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114758>.
- [13] N. C. Freitas e Silva-Santana *et al.*, “Turmeric supplementation with piperine is more effective than turmeric alone in attenuating oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients: A randomized, double-blind clinical trial,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 193, pp. 648–655, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.008>.
- [14] Z. Liu, J. D. Smart, and A. S. Pannala, “Recent developments in formulation design for improving oral bioavailability of curcumin: A review,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 60, no. July, p. 102082, 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.102082.
- [15] M. Saidurrahman, M. Mujahid, M. A. Siddiqui, B. Alsuwayt, and M. A. Rahman, “Evaluation of hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Pterocarpus marsupium* Roxb. leaves against paracetamol-induced liver damage via reduction of oxidative stress,” *Phytomedicine Plus*, vol. 2, no. 3, p. 100311, 2022, doi: 10.1016/j.phyplu.2022.100311.
- [16] Departemen Kesehatan Republik Indonesia, *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. 2017.
- [17] I. T. Henneh *et al.*, “Ziziphus abyssinica root bark extract ameliorates paracetamol-induced liver toxicity in rats possibly via the attenuation of oxidative stress,” *Toxicol. Reports*, vol. 9, no. August, pp. 1929–1937, 2022, doi: 10.1016/j.toxrep.2022.10.012.
- [18] F. Feki *et al.*, “A jojoba (*Simmondsia chinensis*) seed cake extracts express hepatoprotective activity against paracetamol-induced toxicity in rats,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 153, p. 113371, 2022, doi: 10.1016/j.biopha.2022.113371.
- [19] N. Nazir *et al.*, “Phytochemical profiling and antioxidant potential of *Daphne mucronata* Royle and action against paracetamol-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rabbits,” *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 28, no. 9, pp. 5290–5301, 2021, doi: 10.1016/j.sjbs.2021.05.051.
- [20] D. Rathee, A. Kamboj, R. K. Sachdev, and S. Sidhu, “Hepatoprotective effect of *Aegle marmelos* augmented with piperine co-administration in paracetamol model,” *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 28, no. 1, pp. 65–72, 2018, doi: 10.1016/j.bjp.2017.11.003.
- [21] S. Chen *et al.*, “Structural characterization and hepatoprotective activity of an acidic polysaccharide from *Ganoderma lucidum*,” *Food Chem. X*, vol. 13, no. January, p. 100204, 2022, doi: 10.1016/j.fochx.2022.100204.
- [22] X. Feng *et al.*, “Assessment of hepatoprotective potential of *Radix Fici Hirtae* on alcohol-induced liver injury in Kunming mice,” *Biochem. Biophys. Reports*, vol. 16, no. October, pp. 69–73, 2018, doi: 10.1016/j.bbrep.2018.10.003.
- [23] A. Akter, R. Roy, and M. A. Basher, “In-vivo hepatoprotective and hypoglycemic effects of methanolic extract of *Schumannianthus dichotomus* rhizome,” *Phytomedicine Plus*, vol. 3, no. 3, p. 100459, 2023, doi: 10.1016/j.phyplu.2023.100459.
- [24] J. R. Villanueva-Toledo *et al.*, “Hepatoprotective effect of an ethanol extract of *Tradescantia pallida* against CCl₄-induced liver damage in rats,” *South African J. Bot.*, vol. 135, pp. 444–450, 2020, doi: 10.1016/j.sajb.2020.09.031.
- [25] F. K. El-Baz, A. A. A. Salama, and R. A. Hussein, “*Dunaliella salina* microalgae oppose thioacetamide-induced hepatic fibrosis in rats,” *Toxicol. Reports*, vol. 7, no. September 2019, pp. 36–45, 2020, doi: 10.1016/j.toxrep.2019.10.017.
- [26] W. N. Abood *et al.*, “*Garcinia mangostana* peel extracts exhibit hepatoprotective activity against thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats,” *J. Funct. Foods*, vol. 74, no. September, p. 104200, 2020, doi: 10.1016/j.jff.2020.104200.
- [27] I. M. Merdana, I. M. Kardena, K. Budiasa, and I. M. D. Gunawan, “Histopathological Structure of White Rats Liver After Giving Ant Nest Extract Due To Induced Paracetamol Toxic Dose,” *Bul. Vet. Udayana*, no. 21, p. 14, 2019, doi: 10.24843/bulvet.2019.v11.i01.p03.
- [28] R. N. Mitchell, *Buku Saku Dasar Patologi Penyakit Robbins dan Contrcen*. Samarinda: EGC, 2009.