

**PENGARUH PEMBERIAN AIR REBUSAN DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.) TERHADAP PERSENTASE PERLEMAKAN ORGAN
HEPAR**

**Studi Eksperimental pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar
yang Diinduksi Fibrosis Hati Menggunakan CCl₄**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

Lonneta Ayu Risyana

30102100121

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN AIR REBUSAN DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.) TERHADAP PERSENTASE PERLEMAKAN ORGAN HEPAR

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Fibrosis Hati Menggunakan CCL4

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

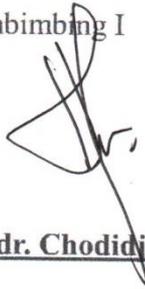
Lonneta Ayu Risyana

30102100121

Telah disetujui di depan Dewan Penguji pada tanggal 28 November 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat:

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr. dr. Chodidjah, M. Kes

Anggota Tim Penguji



dr. Sumarno M.Si.Med., Sp.PA

Pembimbing II



Dina Fatmawati, S.Si., M.Sc



dr. Arini Dewi Antari M. Biomed



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, S.H.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Lonnetta Ayu Risyana

NIM : 30102100121

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN AIR REBUSAN DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava Linn.*) TERHADAP PERSENTASE PERLEMAKAN ORGAN
HEPAR**

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Fibrosis Hati Menggunakan CCL4

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 7 November 2024

Yang menyatakan,



Lonnetta Ayu Risyana

PRAKATA

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat-Nya penulis telah diberi kesempatan, kesehatan, dan kekuatan sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul "Pengaruh Air Rebusan Daun Jambu Biji Terhadap Persentase Perlemakan Hepar Pada Tikus Janta Galur Wistar Yang Diinduksi Fibrosis Hati Menggunakan CC14" sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung.

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dan keterbatas, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan izin kepada penulis melakukan penelitian ini.
2. Dr. dr. Chodidjah, M. Kes. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Dina Fatmawati, S .Si., M. Sc. selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk memberikan bimbingan serta arahan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Sumarno, M. Si, Med, Sp. PA selaku dosen penguji pertama dan dr. Arini Dewi Antari, M. Biomed selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberi bimbingan serta arahan kepada penulis dalam penyelesaian karya tulis ilmiah ini.

4. Semua pihak yang sudah bersedia untuk memberi dukungan selama penulis menyelesaikan tugas akhir ini.

Semoga Allah SWT berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna. Oleh karena itu, saran dan kritik yang bersifat membangun sangat diterima oleh penulis

Sebagai akhir kata, penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 10 November 2024

Penulis



Lonnetta Ayu Risyana

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Perlemakan Hepar	5
2.1.1. Penyebab Perlemakan Hepar	5
2.1.2. Mekanisme Perlemakan Hepar	6
2.1.3. Histologi Perlemakan Hepar	7
2.2. Jambu Biji	9
2.2.1. Taksonomi Jambu Biji.....	9
2.2.2. Morfologi Jambu Biji	10
2.3. Pembuatan Tikus Model Fibrosis Oleh Induksi CCl ₄	12

2.4. Efek Pemberian Air Rebusan Daun Jambu Biji Terhadap Perlemakan Hepar yang Diinduksi CCl ₄	12
2.5. Kerangka Teori.....	14
2.6. Kerangka Konsep	14
2.7. Hipotesis	14
BAB III METODE PENELITIAN	15
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	15
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	15
3.2.1. Variabel.....	15
3.2.2. Definisi Operasional.....	16
3.3. Populasi dan Sampel.....	17
3.3.1. Subjek Penelitian.....	17
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	17
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	17
3.4.2. Bahan Penelitian	18
3.5. Cara Penelitian	18
3.6. Alur Penelitian	20
3.7. Tempat dan Waktu.....	21
3.8. Analisis Hasil	21
BAB IV HASIL PENELITIAN	22
4.1. Hasil Penelitian	22
4.1.1. Deskriptif dan Distribusi Data	24
4.1.2. Uji Bivariat	24
4.2. Pembahasan.....	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	29
5.1. Kesimpulan	29
5.2. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA.....	30
LAMPIRAN	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Hepar Normal.....	8
Gambar 2.2. Perlemakan Hepar	8
Gambar 2.3. Kerangka Teori.....	14
Gambar 2.4. Kerangka Konsep	14
Gambar 3.1. Alur Penelitian	20



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Berat badan tikus jantan galur wistar.....	22
Tabel 4.2. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	23
Tabel 4.3. Karakteristik Sampel Penelitian	24
Tabel 4.4. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Perbedaan Persentase Perlemakan Hepar Antar Kelompok	24
Tabel 4.5. Uji <i>Post-Hoc Mann-Whitney</i> Antar Kelompok	25



DAFTAR SINGKATAN

CCl4	: Carbon Tetrachloride
CCl3	: Trichloromethyl
ROS	: Reactive Oxygen Species
AFLD	: Alcoholic Fatty Liver Disease
NAFLD	: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
ADH	: Alcohol Dehydrogenase
NAD	: Nikotinamida Adenin Dinukleotida
NADH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide+Hydrogen
CO2	: Karbon Dioksida
SOD	: Superoxide Dismutase
ALT	: Alanin Aminotransferase
AST	: Aspartat Aminotransferase



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian	33
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	34
Lampiran 3. Proses Penelitian	35
Lampiran 4. Gambaran Histopatologi Hasil Penelitian	37
Lampiran 5. Hasil Persentase Perlemakan Hepar	38
Lampiran 6. Hasil SPSS	39
Lampiran 7. Surat Bebas Peminjaman Lab	40



INTISARI

Paparan CCl₄ dapat berakibat buruk terhadap kesehatan, salah satunya dapat menyebabkan perlemakan pada hepar. Kondisi hepar seperti ini membutuhkan senyawa eksogen yang bersifat hepatoprotektor seperti flavonoid. Jambu biji merupakan salah satu tanaman yang memiliki kandungan flavonoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh air rebusan daun jambu biji terhadap persentase perlemakan hepar pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi fibrosis menggunakan CCl₄.

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan sampel 27 ekor tikus jantan galur wistar dan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok CCl₄ yang diinduksi CCl₄ 0,1 ml/100 grBB, kelompok perlakuan 1 yang diinduksi CCl₄ 0,1 ml/100 grBB serta 1 ml air rebusan 20 lembar daun jambu biji, dan kelompok perlakuan 2 yang diinduksi CCl₄ 0,1 ml/100 grBB serta 1 ml air rebusan 25 lembar daun jambu biji. Penelitian tersebut dilakukan selama kurang lebih 30 hari yaitu 7 hari adaptasi, 1 hari induksi CCl₄, 7 hari perlakuan air rebusan daun jambu biji, dan dilanjutkan pembuatan preparat serta pengamatan histopatologi hepar. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS statistik

Hasil persentase perlemakan hepar pada kelompok CCl₄ yaitu 25,96±0,73 %, kelompok perlakuan 1 yaitu 0,00±0,00 %, dan kelompok perlakuan 2 yaitu 0,00±0,00 %. Data rerata persentase perlemakan hepar menunjukkan perbedaan signifikan melalui uji Kruskal-wallis dan perbedaan bermakna pada uji post hoc Man-whitney.

Kesimpulan dari penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian air rebusan daun jambu biji terhadap persentase perlemakan hepar pada tikus Jantan galur wistar yang diinduksi fibrosis hati menggunakan CCl₄.

Kata kunci: *Carbon tetraklorida*, daun jambu biji, dan perlemakan hepar

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Perlemakan hepar adalah terjadinya akumulasi lemak pada sel hepatosit. Paparan zat toksik menjadi penyebab terjadinya perlemakan hepar. Toksisitas *Carbon Tetrachloride* (CCl₄) pada manusia biasanya disebabkan secara tidak sengaja melalui mekanisme inhalasi, oral, dan kontak kulit. Paparan CCl₄ secara terus menerus akan meningkatkan radikal bebas dalam tubuh dan memicu proses peroksidase lipid (Menezes & Al-Amin, 2023). Proses peroksidase lipid tersebut terjadi dalam sel hepar (*hepatosit*). Kondisi ini membuat tubuh membutuhkan senyawa eksogen yang bersifat hepatoprotektor untuk menekan radikal bebas (Fadiyah *et al.*, 2018). Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang bersifat hepatoprotektor dan dapat ditemukan pada beberapa tanaman, salah satunya yaitu daun jambu biji. Daun jambu biji terbukti mengandung senyawa flavonoid, tannin, dan saponin yang memiliki aktivitas hepatoprotektor (Hanifa & Hendriani, 2016). Berdasarkan penelitian Anand *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa daun jambu biji memiliki kemampuan sebagai antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan dalam bentuk ekstrak, namun sampai saat ini belum banyak penelitian tentang pengaruh air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) terhadap perlemakan hepar.

Fibrosis hepar merupakan keadaan patologis yang ditandai dengan penumpukan matriks seluler jaringan hepar. Fibrosis hepar kronis akan

mengakibatkan terjadinya sirosis hepar. Menurut WHO pada tahun 2008, angka kematian akibat fibrosis hepar sebesar 1,5 juta per tahun (WHO, 2008). Di Indonesia penyakit fibrosis hepar yang berkembang menjadi sirosis hepar telah menyebabkan kematian sebanyak lebih dari 30.000 jiwa setiap tahunnya. Fibrosis hepar masih sulit ditangani karena tidak menampakkan tanda dan gejala yang serius pada pasien awal, gejala semakin memburuk ketika pasien sudah memasuki stadium akhir yaitu sirosis hepar (Rockey, 2006). Paparan zat toksik seperti CCl₄ dapat menyebabkan kerusakan hati.

Paparan CCl₄ dengan dosis toksik yaitu 0,1 ml/KgBB dapat memicu hepatotoksitas yang pada akhirnya akan menyebabkan steatosis. Menurut penelitian sebelumnya oleh Roy *et al.*, (2006) menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji mempunyai aktivitas hepatoprotektif dengan dosis efektif 500mg/KgBB pada kerusakan hepar kronis akibat paparan karbon tetraklorida. Pada uji fitokimia daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) didapatkan senyawa antioksidan berupa flavonoid, alkaloid, dan tanin (Azmin & Rahmawati, 2019). Menurut penelitian sebelumnya, dosis efektif air rebusan daun jambu biji dapat diperoleh dengan merebus 20 lembar dan 25 lembar daun segar (Prasetyo & Surati, 2023).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian ekperimental terkait pengaruh pemberian air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) terhadap gambaran histopatologi hepar dengan parameter perlemakan pada tikus Jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) berpengaruh terhadap persentase perlemakan hepar pada tikus putih jantan galur wistar yang dipicu CCl₄?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) terhadap persentase perlemakan hepar pada tikus putih jantan galur wistar yang dipicu CCl₄.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui persentase perlemakan pada hepar tikus jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄.

1.3.2.2. Mengetahui persentase perlemakan pada hepar tikus jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄ dan diberi air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) 20 lembar.

1.3.2.3. Mengetahui persentase perlemakan pada hepar tikus jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄ dan diberi air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) 25 lembar.

1.3.2.4. Mengetahui perbedaan persentase perlemakan hepar antar kelompok pada kelompok tikus jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄ dan kelompok tikus jantan galur wistar

yang diinduksi CCl₄ dan diberi perlakuan air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*).

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Sebagai sumber masukan dan informasi pengembangan ilmu tentang manfaat pemberian air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) terhadap persentase perlemakan hepar.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan ilmu pengetahuan kepada masyarakat tentang khasiat air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) yang dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk memperbaiki perlemakan hepar.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Perlemakan Hepar

Perlemakan hepar adalah kerusakan hepatosit yang ditandai dengan perubahan morfologi dan penurunan fungsi organ hati karena terjadinya akumulasi lemak yang terdapat di dalam sitoplasma sel hepar (*hepatosit*). Jika dilihat secara mikroskopis sel terlihat bercak-bercak lemak kecil berwarna jernih. Hal ini dapat terjadi karena kondisi iskemia, anemia, gangguan bahan toksik, kelebihan konsumsi lemak dan protein. Kondisi ini disebabkan oleh adanya kegagalan metabolisme lemak di hepar yang normal baik karena suatu kerusakan di dalam sel hati atau pengiriman lemak, asam lemak, maupun karbohidrat terhadap kapasitas sekresi lemak sel hepar. Sebagian besar lemak di hepar dalam bentuk *trigliserida*, *fosfolipid*, asam lemak, kolesterol, dan kolesterol ester. (Bedogni *et al.*, 2014).

2.1.1. Penyebab Perlemakan Hepar

Berdasarkan penyebabnya perlemakan hati dibedakan menjadi dua yaitu *Alcoholic Fatty Liver Disease* (AFLD) dan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).

1. Alcoholic Fatty Liver Disease (AFLD)

Perlemakan hati alkoholik atau *Alcoholic Fatty Liver Disease* (AFLD) merupakan kondisi perlemakan hati yang disebabkan oleh konsumsi alkohol secara berlebihan. Tahap

kronis dari kondisi ini adalah sirosis dan hepatitis alkoholik (Bedogni *et al.*, 2014).

2. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Perlemakan hati non-alkoholik atau bisa disebut dengan *non-alkoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah suatu kondisi yang ditandai secara histologic dengan adanya steatosis (perlemakan) pada hepar yang makrovaskular dan terjadi pada individu yang tidak mengonsumsi alkohol dalam jumlah yang banyak. Faktor risiko pada kondisi ini adalah obesitas, diabetes mellitus, dan hipertrigliseridemia (Chen & Pohan, 2010).

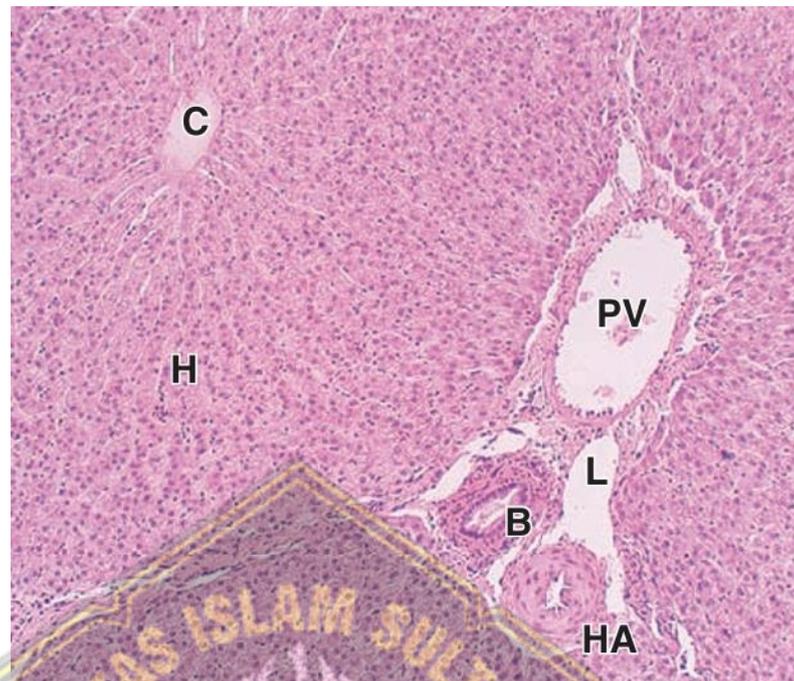
2.1.2. Mekanisme Perlemakan Hepar

Hepar merupakan organ yang bertugas untuk melakukan metabolisme etanol. Terdapat dua jalur kerusakan hepar karena alkohol, yaitu jalur oksidatif dan non-oksidatif. Jalur oksidatif adalah jalur utama untuk metabolisme alkohol dan terdiri dari dua langkah. Langkah pertama, alkohol yang mengubah asetaldehida oleh enzim alcohol dehydrogenase (ADH) yang mengandung koenzim Nicotinamide Adenide Dinucleotide (NAD⁺), asetaldehida dikonversi menjadi asam asetat dan dibantu oleh ADH dan akan menjadi CO₂ dan air melalui siklus asam sitrat. Oksidasi etanol oleh ADH menyebabkan produksi Nicotinamide adenide dinucleotide+Hidrogen (NADH). Nicotinamide adenide dinucleotide+Hidrogen yang dihasilkan akan bersaing dengan

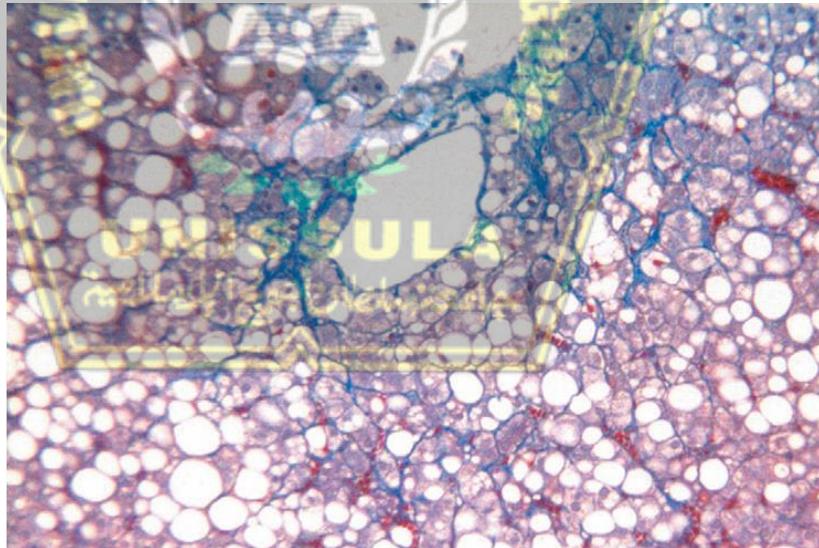
ekuivalen pereduksi substrat lain, termasuk asam lemak, maka persaingan ini yang menghambat oksidasi substrat dan menyebabkan estrifikasi asam lemak menjadi triasilgliserol sehingga terjadi perlemakan hati (Murray *et al.*, 2018) Langkah kedua, konsumsi alkohol yang berlebihan akan meningkatkan ekspresi dan aktivitas sitokrom P450 2E1 (CYP2E1). CYP2E1 yang diaktifkan mendorong produksi asetaldehida melalui pembentukan reactive oxygen species (ROS). Selain itu katalase peroksisomal memecah alkohol menjadi asetaldehida, tetapi aksi tersebut dianggap sebagai jalur minor karena kontribusinya kecil terhadap metabolisme alkohol. Produk yang dihasilkan oleh metabolisme alkohol akan meningkatkan akumulasi lipid, peradangan, dan fibrosis. Terutama asetaldehida, terkenal dengan senyawa beracun ROS, yang dihasilkan oleh aktivasi CYP2E1, dianggap sebagai salah satu kontributor utama kerusakan hepar. Selain itu, metabolit asetat dan non-oksidatif diketahui dapat merusak hepar (Hyun *et al.*, 2021).

2.1.3. Histologi Perlemakan Hepar

Kerusakan sel hepar dapat bersifat reversible atau irreversible. Kerusakan sel reversible adalah kerusakan yang terjadi pada sel hepar dapat kembali menjadi normal apabila sel dapat mengkompensasi dan meredakan rangsangan yang menimbulkan jejas. Kerusakan sel reversible dapat menyebabkan pembengkakan sel (degenerasi hidropik) dan perlemakan hepar (Steatosis).



Gambar 2.1. Hepar Normal



Gambar 2.2. Perlemakan Hepar

Adanya degenerasi lemak sel hepar (*hepatosit*) menyebabkan terjadinya perubahan susunan sel sehingga sel tidak mampu kembali pada keadaan semula menyebabkan sinusoid tampak melebar.

Apabila terjadi akumulasi trigliserida berupa butiran lemak dalam sel dan terjadi pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan krista, maka sel dapat mengalami degenerasi hidropik, susunan sel yang terpisah-pisah, inti sel piknotik (kariopiknosis) yaitu pengerutan inti sel dan pengembunan kromatin. Setelah itu, terjadi karioreksis yaitu berupa zat kromatin yang tersebar di dalam sel. Kemudian terjadi kariolisis yaitu kromatin berubah menjadi pucat yang selanjutnya akan terjadi penghancuran dan pelarutan inti sel sehingga inti sel sama sekali menghilang, pecahnya membran plasma, dan nekrosis sel (Aisyah *et al.*, 2015).

2.2. Jambu Biji

Jambu biji merupakan tanaman tropis yang dikenal dengan nama ilmiah *Psidium guajava L.* Tanaman ini tumbuh sebagai perdu atau pohon kecil dengan tinggi berkisar antara 2 hingga 10 meter. Batangnya berkayu, keras, dengan kulit batang yang licin dan berwarna coklat kehijauan. Percabangannya banyak, menunjukkan adaptasi yang baik terhadap lingkungan tumbuhnya. Tanaman jambu biji berbunga sepanjang tahun, menunjukkan kemampuannya untuk beradaptasi dan tumbuh di berbagai kondisi iklim, terutama di daerah tropis (Elyyana *et al.*, 2022).

2.2.1. Taksonomi Jambu Biji

Nama ilmiah jambu biji adalah *Psidium guajava Linn.* “*Psidium*” sendiri berasal dari bahasa Yunani yang berarti delima.

Sedangkan “guajava” berasal dari nama yang diberikan oleh orang Spanyol.

Adapun klasifikasi taksonomi tanaman jambu biji adalah sebagai berikut (Latipah, 2023) :

Kingdom : Plantae
 Devisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledonae
 Ordo : Myrtales
 Famili : Myrtaceae
 Genus : *Psidium guajava* Linn

2.2.2. Morfologi Jambu Biji

1. Daun Jambu Biji

Daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) adalah daun tunggal bertangkai pendek, berhadapan, dengan permukaan atau daun licin. Bentuknya bulat agak lonjong, dengan ujung yang tumpul dan pangkal yang rata, panjangnya antara 6 dan 14 cm, dan agak melekuk ke atas pertulangan menyirip. (Yani *et al.*, 2023).

Morfologi daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) beragam tergantung pada varietasnya. Berikut adalah detail morfologi daun untuk beberapa varietas jambu biji (Ulfa *et al.*, 2024) :

1. Jambu Kristal: Daun berbentuk lonjong memanjang dengan panjang daun sekitar 12 cm dan lebar daun 7 cm.

2. Jambu Merah: Daun berbentuk memanjang dengan panjang daun sekitar 14 cm dan lebar daun 7 cm.
3. Jambu Bangkok: Daun berbentuk lonjong dengan panjang daun sekitar 8 cm dan lebar daun 6 cm.
4. Jambu Getas: Daun berbentuk bulat telur memanjang dengan panjang daun sekitar 10 cm dan lebar daun 6 cm.

2. Kandungan Jambu Biji

Jambu biji (*Psidium guajava L.*) adalah tanaman yang dikenal memiliki banyak buah. akan nutrisi dan memiliki berbagai kandungan yang bermanfaat bagi kesehatan. Daun jambu biji memiliki kandungan flavonoid yang sangat tinggi, terutama quercetin. Senyawa tersebut bermanfaat sebagai antibakteri, kandungan pada daun Jambu biji lainnya seperti saponin, minyak atsiri, tanin, anti mutagenic, flavonoid, dan alkaloid. Quercetin adalah zat sejenis flavonoid yang ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, daun dan biji bijian. Hal ini juga dapat digunakan sebagai bahan dalam suplemen, minuman atau makanan. Saponin adalah jenis glikosida yang banyak ditemukan dalam tumbuhan. Saponin memiliki karakteristik berupa buih sehingga ketika direaksikan dengan air dan dikocok maka akan terbentuk buih yang dapat bertahan lama (Indriani, 2016).

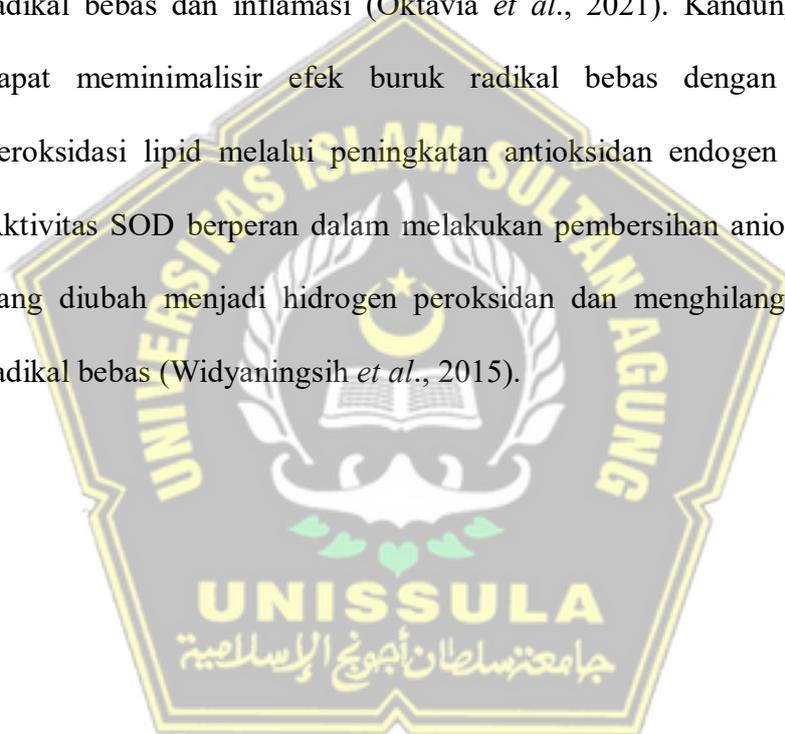
2.3. Pembuatan Tikus Model Fibrosis Oleh Induksi CCl₄

Karbon Tetraklorida (CCl₄) merupakan salah satu senyawa yang bersifat hepatotoksik. CCl₄ dimetabolisme oleh sitokrom P450 2E1 untuk membentuk suatu radikan *trichloromethyl* (CCl₃-). Radikal tersebut akan berikatan dengan lemak, protein, dan karbohidrat sehingga menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid. Pemberian CCl₄ pada dosis toksik 0,1 ml/100 kgBB pemberian secara intraperitoneal dapat menyebabkan fibrosis hepar pada pemberian hari pertama, jika pemberian dilakukan dalam beberapa minggu dapat menyebabkan sirosis hepar. Fibrosis hepar bersifat dinamis dan reversibel (Poynard, 2012).

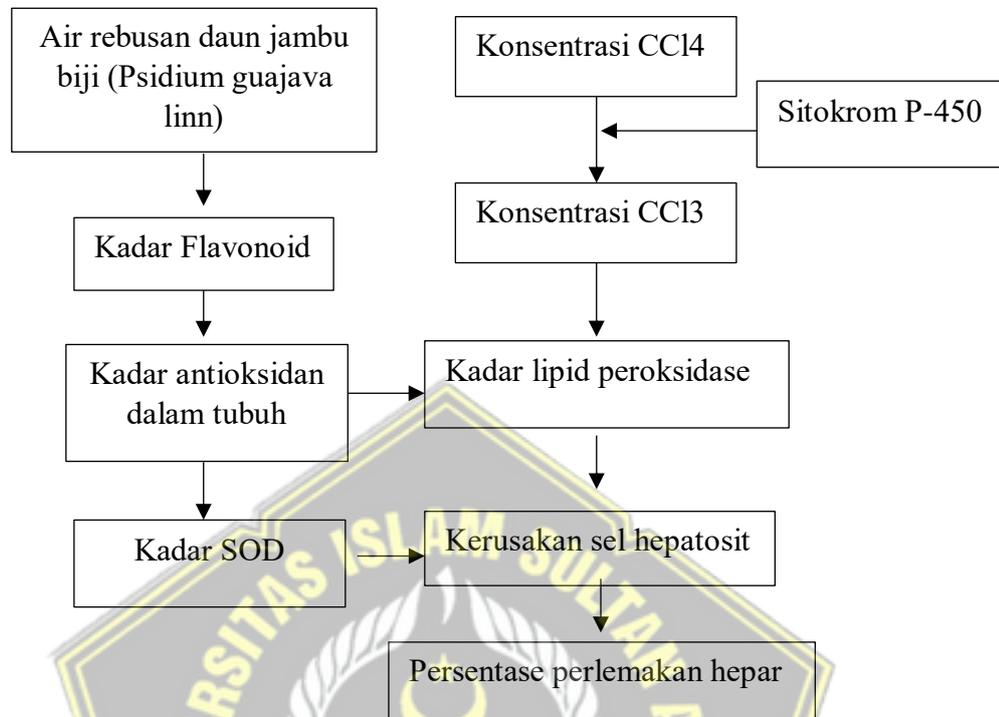
2.4. Efek Pemberian Air Rebusan Daun Jambu Biji Terhadap Perlemakan Hepar yang Diinduksi CCl₄

Paparan CCl₄ dengan dosis toksik yaitu 0,1 ml/KgBB dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas dalam hepar yang akan memicu stress oksidatif sehingga mampu menginduksi terjadinya kerusakan hepar. Senyawa CCl₄ akan dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450 dan menghasilkan metabolit aktif berupa radikal bebas karbon triklorometil yang bersifat toksik. Senyawa radikal bebas ini menyebabkan peroksidasi lipid yang memicu kerusakan membran sel dan mitokondria, sehingga substansi substansi yang terdapat pada sitoplasma seperti enzim ALT dan AST masuk ke aliran darah.. Selain itu, radikal bebas ini dapat mengganggu produksi lipoprotein yang berfungsi membawa lipid keluar dari hati. Akibatnya terjadi penumpukan lemak di hati yang dikenal sebagai steatosis

(Yoseph *et al.*, 2013). Stress oksidatif yang tinggi membutuhkan tambahan antioksidan dari luar. Pemberian air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava Linn.*) memiliki potensi untuk memberikan efek perlindungan terhadap perlemakan pada hepar. Kandungan aktif dalam daun jambu biji adalah flavonoid, memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang dapat membantu melindungi sel-sel hepar dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas dan inflamasi (Oktavia *et al.*, 2021). Kandungan flavonoid dapat meminimalisir efek buruk radikal bebas dengan menghambat peroksidasi lipid melalui peningkatan antioksidan endogen seperti SOD. Aktivitas SOD berperan dalam melakukan pembersihan anion superoksida yang diubah menjadi hidrogen peroksida dan menghilangkan toksisitas radikal bebas (Widyaningsih *et al.*, 2015).



2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh dari pemberian air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava L.*) terhadap persentase perlemakan hepar pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi CCl₄.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Studi ini adalah eksperimen dengan rancangan penelitian *post-test only control group design*.



3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu air rebusan daun jambu biji

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Variable tergantung pada penelitian ini yaitu persentase perlemakan hepar

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Air rebusan daun jambu biji

Air rebusan daun jambu biji diperoleh dengan merebus 20 dan 25 lembar daun jambu biji pada 600 ml air selama 20 menit pada suhu 80°C sampai air hanya tersisa 200 ml. Diberikan secara peroral dengan dosis 1 ml diberikan 2 kali sehari pada pagi dan sore hari selama 7 hari.

Skala : Rasio

3.2.2.2. Persentase perlemakan hepar

Persentase perlemakan hepar dinilai dengan menghitung jumlah sel yang mengalami perlemakan lalu dibandingkan dengan 100 sel yang kemudian hasilnya dijadikan persentase melalui pemeriksaan mikroskopis dengan perbesaran 400x.

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Subjek Penelitian

Tikus putih Jantan galur wistar usia 6-8 minggu dengan berat badan 200 gram dalam keadaan sehat dan aktif, serta tidak memiliki kecacatan fisik.

Untuk menghitung besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer (Susiloningrum & Mawarni, 2022)

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(3-1)(n-1) \geq 15$$

$$2n-2 \geq 15$$

$$n \geq 8,5$$

Keterangan :

t : Jumlah kelompok uji

n : Besar sampel per kelompok

Besar sampel ideal menurut perhitungan dengan rumus Federer diatas adalah 9 ekor tikus putih jantan galur wistar atau lebih. Dengan demikian jumlah tikus putih jantan galur wistar semua kelompok uji secara keseluruhan adalah 27 ekor.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Kandang tikus, timbangan tikus, gelas ukur, sonde oral, dan pengaduk, mikroskop, objek glass, dan deck glass.

3.4.2. Bahan Penelitian

CCl₄ 0,1 ml/100grBB, daun jambu biji 20 dan 25 lembar, larutan HCl, larutan eosin, formalin 10%, pewarna hematosilin, larutan lithium bikarbonat, dan alkohol.

3.5. Cara Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Pembuatan air rebusan daun jambu biji

Tanaman daun jambu biji adalah jambu biji yang biasanya ditemukan di lingkungan rumah. Pembuatan air rebusan daun jambu biji sebagai berikut:

- a. Air 600 ml direbus kemudian dimasukkan 20 lembar daun jambu biji ke dalam air untuk dosis pertama.
- b. Air 600 ml direbus kemudian dimasukkan 25 lembar daun jambu biji ke dalam air untuk dosis kedua.
- c. Setelah mendidih, dipisahkan daun jambu biji dan hasil air rebusan. Bedakan dosis pertama dan kedua pada dua wadah yang berbeda.

2. Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba

Tikus Jantan Galur Wistar berjumlah 27 ekor tikus kemudian dibagi menjadi tiga kelompok. Tikus tersebut diberi makan dan minum selama penelitian.

3. Induksi pada tikus

Hewan uji yang digunakan adalah tikus Jantan galur wistar 27 ekor, kemudian hewan uji dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan dilakukan secara randomisasi. Kelompok perlakuan sebagai berikut:

- a. Kelompok CCl₄ : kelompok yang diinduksi CCl₄ 0,1 ml/100grBB
- b. Kelompok I : Kelompok yang diinduksi CCl₄ 0,1 ml/100grBB + 1 ml air rebusan daun jambu biji dosis pertama (20 lembar)
- c. Kelompok II : Kelompok yang diinduksi CCl₄ 0,1 ml/100grBB + 1 ml air rebusan daun jambu biji dosis kedua (25 lembar)

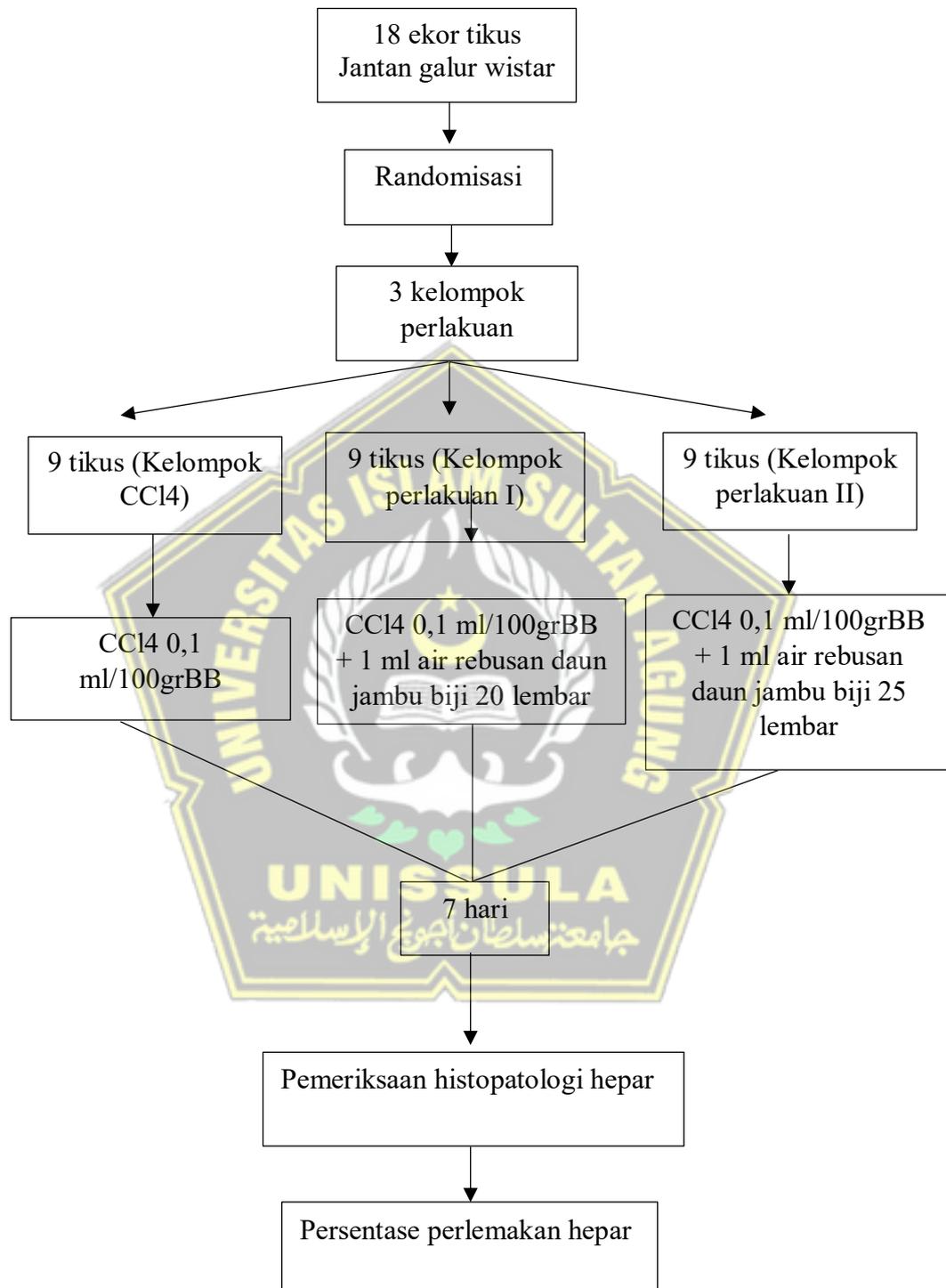
4. Pemeriksaan histopatologi hepar

Untuk melihat perlemakan hepar dinilai melalui pemeriksaan mikroskopis dengan perbesaran 400x pada at hepar dengan pewarnaan HE.

5. Menilai persentase perlemakan hepar

Persentase perlemakan: $\frac{\text{jumlah sel yang mengalami perlemakan}}{\text{jumlah sel normal}} \times 100\%$

3.6. Alur Penelitian



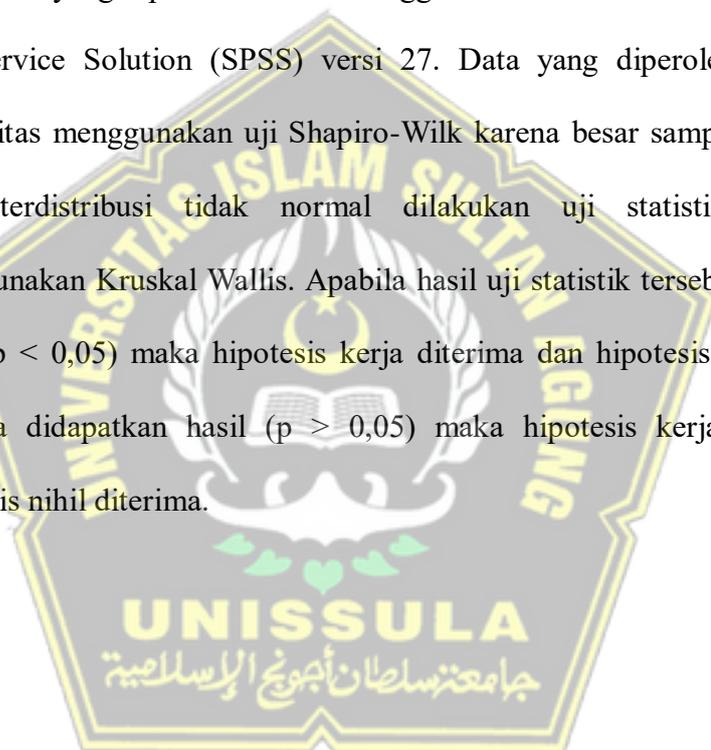
Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Penelitian ini dilakukan selama bulan Agustus 2024

3.8. Analisis Hasil

Data yang diperoleh diolah menggunakan software Statistical Product and Service Solution (SPSS) versi 27. Data yang diperoleh akan diuji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk karena besar sampel < 50 . Data yang terdistribusi tidak normal dilakukan uji statistic diferensial menggunakan Kruskal Wallis. Apabila hasil uji statistik tersebut didapatkan hasil ($p < 0,05$) maka hipotesis kerja diterima dan hipotesis nihil ditolak. Apabila didapatkan hasil ($p > 0,05$) maka hipotesis kerja ditolak dan hipotesis nihil diterima.



BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1. Hasil Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava*) terhadap persentase perlemakan organ hepar tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi CCl₄. Subjek pada penelitian ini adalah 27 ekor tikus jantan galur wistar dengan Cadangan sebanyak 3 ekor tikus dengan usia 3 bulan. Seluruh tikus ini dibagi menjadi tiga kelompok sesuai dengan perlakuan yang didapatkan. Kelompok CCl₄ diinduksi dengan CCl₄ 0,1 ml/100grBB, kelompok perlakuan 1 mendapatkan induksi CCl₄ 0,1 ml/100grBB ditambah 1 ml air rebusan daun jambu biji dosis pertama (20 lembar), kelompok perlakuan 2 mendapatkan induksi CCl₄ 0,1 ml/100grBB ditambah 1 ml air rebusan daun jambu biji dosis kedua (25 lembar). Untuk mengetahui berat badan tikus, maka sebelum penelitian kami lakukan penimbangan berat badan tikus. Berat badan tikus sebagai berikut :

Tabel 4.1. Berat badan tikus jantan galur wistar

No.	Kelompok CCl ₄	Kelompok Perlakuan I	Kelompok Perlakuan II
1.	210 gram	220 gram	230 gram
2.	200 gram	210 gram	200 gram
3.	210 gram	210 gram	210 gram
4.	200 gram	220 gram	210 gram
5.	210 gram	200 gram	210 gram
6.	220 gram	210 gram	220 gram
7.	230 gram	210 gram	200 gram
8.	210 gram	220 gram	210 gram
9.	200 gram	230 gram	210 gram

Dilakukan uji data normalitas dengan Shapiro-Wilk dan uji data homogenitas menggunakan uji Levene-Test pada berat badan tikus dan didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 4.2. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas

Kelompok	Nilai P	
	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene Test</i>
CCI4	0,081*	0,994*
Kelompok Perlakuan I	0,338*	
Kelompok Perlakuan II	0,846*	

Keterangan: *Uji *Shapiro-wilk* dan uji *Levene Test* normal ($p>0,05$)

Berdasarkan hasil uji normalitas dengan *Shapiro-wilk* didapatkan hasil bahwa sebaran data berat badan tikus pada kelompok CCI4, kelompok perlakuan I, dan kelompok perlakuan II didapatkan normal ($p>0,05$). Hasil uji homogenitas dengan *Levene-test* didapatkan hasil data homogen ($p>0,05$). Dapat dinyatakan bahwa distribusi data berat badan tikus pada tiga kelompok normal dan homogen.

Selama penelitian terdapat satu ekor tikus yang mati pada kelompok CCI4 pada hari kelima penelitian. Saat penelitian, tikus kelompok CCI4 tidak nafsu makan, berbeda dengan kelompok perlakuan I dan II yang mendapat perlakuan air rebusan daun jambu biji selama tujuh hari yang tetap sehat. Setelah tikus wistar mendapatkan perlakuan air rebusan daun jambu biji selama tujuh hari, tikus tersebut diterminasi untuk diambil hepar tikus lalu sampel diproses dengan pewarnaan HE dan dilanjutkan pembacaan histopatologi pada lima lapang pandang.

4.1.1. Deskriptif dan Distribusi Data

Tabel 4.3. Karakteristik Sampel Penelitian

Kelompok	Persentase Perlemakan Hepar (%)		Uji Normalitas
	Mean±SD	Median (Min-Max)	
CCl4	25,96±0,73	26 (24,6-27,0)	0,854*
Perlakuan 1	0,00±0,00	0 (0-0)	<0,001
Perlakuan 2	0,00±0,00	0 (0-0)	<0,001

Keterangan: * Uji *Saphiro-wilk*: distribusi normal ($p>0,05$)

Berdasarkan hasil di atas, didapatkan rerata persentase perlemakan hepar pada keseluruhan sampel sebesar $8,65\pm 12,48\%$, dimana secara rinci, persentase perlemakan hepar pada kelompok CCl4, perlakuan I, dan perlakuan 2 berturut-turut $25,96\pm 0,73\%$; $0,00\pm 0,00\%$; dan $0,00\pm 0,00\%$. Dapat dikatakan bahwa seluruh tikus wistar pada kelompok perlakuan 1 dan 2 tidak menunjukkan adanya perlemakan organ hepar.

Uji normalitas dengan uji *Saphiro-wilk* (sampel<50) menunjukkan bahwa diantara ketiga kelompok, data persentase perlemakan hepar kelompok kontrol yang menunjukkan distribusi normal dengan $p=0,854$ ($p>0,05$), sementara data 2 kelompok lainnya berdistribusi tidak normal. Kemudian, untuk menguji pengaruh pemberian air rebusan daun jambu biji pada persentase perlemakan hepar, maka dilakukan uji *Kruskal-Wallis*.

4.1.2. Uji Bivariat

Tabel 4.4. Uji *Kruskal-Wallis* Perbedaan Persentase Perlemakan Hepar Antar Kelompok

Variabel	Kelompok			<i>p-value</i>
	CCl4	Perlakuan 1	Perlakuan 2	
Persentase Perlemakan Hepar (%)	25,96±0,73	0,00±0,00	0,00±0,00	<0,001*

Keterangan: * Uji *Kruskal-Wallis* signifikan ($p<0,05$)

Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna/signifikan dalam hal persentase perlemakan pada hepar tikus wistar Jantan di antara kelompok CCl₄, perlakuan 1, dan perlakuan 2 dengan $p < 0,001$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian air rebusan daun jambu biji (*Psidium guajava*) memiliki pengaruh bermakna dalam melindungi sel hepar dari terjadinya perlemakan akibat induksi CCl₄ pada tikus wistar jantan. Untuk menilai perbedaan persentase perlemakan hepar antar kelompok secara lebih rinci, dilakukan uji *post-hoc* dengan uji *Mann-Whitney*.

Tabel 4.5. Uji *Post-Hoc Mann-Whitney* Antar Kelompok

Kelompok 1	Kelompok 2	Mean difference (%)	Std. Error	p-value
CCl ₄	Perlakuan 1	25,96	3,139	<0,001*
CCl ₄	Perlakuan 2	25,96	3,139	<0,001*
Perlakuan 1	Perlakuan 2	0,00	3,139	1,000

Keterangan: * Uji *Post-Hoc Mann-Whitney* signifikan ($p < 0,05$)

Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara persentase perlemakan hepar antara kelompok CCl₄ dengan perlakuan 1 (20 lembar daun jambu biji) ($p < 0,001$) serta antara kelompok CCl₄ dengan perlakuan 2 (25 lembar daun jambu biji) ($p < 0,001$). Namun, antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2, tidak didapatkan perbedaan bermakna mengenai persentase perlemakan hepar.

4.2. Pembahasan

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok CCl₄ jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan ditemukan perbedaan persentase

perlemakan hepar yang signifikan. Hal ini ditunjukkan dengan persentase perlemakan kelompok CCl₄ yang hanya diberi CCl₄ lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan I yang diberi CCl₄ dan 20 lembar air rebusan daun jambu biji dan kelompok perlakuan II yang diberi CCl₄ dan 25 lembar air rebusan daun jambu biji. Didapatkan perbedaan yang signifikan membuktikan bahwa CCl₄ memiliki efek hepatotoksik dengan meningkatkan radikal bebas dalam tubuh dan memicu proses peroksidase lipid (Menezes & Al-Amin, 2023). Pemberian CCl₄ akan meningkatkan ekspresi dan aktivitas sitokrom P450 2E1 (CYP2E1). CYP2E1 yang diaktifkan mendorong produksi ROS (*Reactive Oxygen Specis*). Meningkatnya ROS yang tinggi akan memicu terjadinya peroksidase lipid dan mngeakibatkan kerusakan hepar yang bersifat reversible seperti perlemakan hepar (Hyun *et al.*, 2021). Hal ini menguatkan teori bahwa CCl₄ bersifat hepatotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan hepar yang bersifat reversible salah satunya adalah perlemakan hepar.

Hewan uji yang sudah diberi perlakuan air rebusan daun jambu biji selama tujuh hari menunjukkan jumlah sel yang mengalami perlemakan pada kelompok CCl₄ lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan I dan kelompok perlakuan II. hal ini menandakan bahwa pemberian air rebusan daun jambu biji memberikan efek perbaikan terhadap perlemakan sel hepar yang diakibatkan toksik dari induk CCl₄. Daun jambu biji memiliki kandungan senyawa flavonoid, tannin, saponin, dan alkaloid (Indriani, 2016). Hasil uji fitokimia kadar flavonoid air rebusan daun jambu

biji dosis 20 lembar menunjukkan bahwa ditemukan kandungan flavonoid terutama quercetin dengan rerata kadar sejumlah 1.022 ppm. Sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Sahu & Goswami, (2023) bahwa flavonoid dapat melindungi hepar dari zat toksik melalui aktivitas farmakologis antiinflamasi, antioksidan, antikanker, dan anifibronogeniknya. Menurut penelitian sebelumnya oleh Roy *et al.*, (2006) menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji memiliki aktivitas hepatoprotektif dengan dosis efektif 500mg/KgBB pada kerusakan hepar kronis akibat paparan CCl₄.

Dilihat dari jumlah rerata persentase perlemakan hepar pada kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2 menunjukkan tidak adanya perbedaan hasil yang signifikan. Penelitian yang dilakukan oleh Anand *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa daun jambu biji memiliki kemampuan sebagai antioksidan, antiinflasi, dan antimikroba. Pemberian air rebusan daun jambu biji memiliki potensi untuk memberikan efek perlindungan terhadap perlemakan pada hepar. Kandungan flavonoid pada daun jambu biji yang berperan sebagai antioksidan yang akan menghambat proses peroksidase lipid (Oktavia *et al.*, 2021). Penelitian sebelumnya oleh Putri, (2020) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun jambu biji mampu menurunkan kadar SGPT. Penelitian ini menunjukkan bahwa air rebusan daun jambu biji dapat dimanfaatkan sebagai hepatoprotektor terhadap kerusakan hepar akibat induksi CCl₄.

Penelitian ini masih memiliki banyak keterbatasan dalam penelitian yaitu belum dilakukannya uji kadar SOD untuk memperkuat teori bahwa

terjadinya peningkatan kadar SOD dalam tubuh akibat pemberian air rebusan daun jambu biji dapat memperbaiki kerusakan sel hepatosit sehingga menurunkan persentase perlamakan hepar.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil Kesimpulan sebagai berikut :

- 5.1.1 Air rebusan daun jambu berpengaruh dalam menurunkan persentase perlemakan hepar pada tikus jantan galur wistar model fibrosis yang diinduksi CCl₄
- 5.1.2 Persentase perlemakan hepar kelompok CCl₄ dengan kelompok perlakuan I memiliki perbedaan yang signifikan, demikian juga dengan persentase perlemakan hepar kelompok CCl₄ dengan kelompok perlakuan II yang memiliki nilai ($p < 0,05$).
- 5.1.3 Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan I dan kelompok perlakuan II yang memiliki nilai ($p > 0,05$)

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran terkait dengan keterbatasan penelitian ini adalah :

- 5.2.1 Melakukan pemeriksaan kadar SOD
- 5.2.2 Melakukan penelitian dengan menggunakan metode preventif yaitu dengan memberikan air rebusan daun jambu biji terlebih dahulu kemudian dilanjutkan dengan induksi CCl₄.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, S., Budiman, H., BR. G, D. F., Aliza, D., Salim, M. N., Balqis, U., & Armansyah, T. (2015). Efek Pemberian Minyak Jelantah Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) The effect of Administrating Waste Cooking Oil to Histopathology of Rat (*Rattus norvegicus*) liver. *Jurnal Medika Veterinaria*, 9(1), 26–29.
- Anand, V., Manikandan, Kumar, V., Kumar, S., Pushpa, & Hedina, A. (2016). Phytopharmacological overview of *Psidium guajava* Linn. *Pharmacognosy Journal*, 8(4), 314–320. <https://doi.org/10.5530/pj.2016.4.3>
- Azmin, N., & Rahmawati, A. (2019). Skrining dan Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat Tradisional Masyarakat Kabupaten Bima Phytochemical Screening and Analysis of Traditional Herbal Medicines of Bima District. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 6(2), 259–268. <http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>
- Bedogni, G., Nobili, V., & Tiribelli, C. (2014). Epidemiology of fatty liver: An update. *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), 9050–9054. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.9050>
- Chen, K., & Pohan, H. T. (2010). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, 252–256.
- Elyyana, N., Oktavianti, A., Alfiyah, M., Advaita, C. V., & Ryandha, M. G. (2022). Aktivitas Farmakologi Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L) sebagai Agen Antidiare. *PharmaCine: Journal of Pharmacy, Medical and Health Science*, 3(1), 1–10. <https://doi.org/10.35706/pc.v3i1.7237>
- Fadiyah, A. F., Wardhani, R. M., Rahmatika, N., & Wijayanti, S. P. M. (2018). Eksplorasi Potensi Ekstrak Cair Daun Kecombrang Yang Mengandung Antioksidan Sebagai Penetralisir Radikal Bebas Dalam Darah Petugas Spbu. *Jurnal Litbang Kota Pekalongan*, 15, 8–16. <https://doi.org/10.54911/litbang.v15i0.72>
- Hanifa, D. D., & Hendriani, R. (2016). Tanaman Herbal yang Memiliki Aktivitas Hepatoprotektor. *Farmaka*, 14(4), 43–51.
- Hyun, J., Han, J., Chanbin, L., Yoon, M., & Jung, Y. (2021). Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *MDPI Journals*.
- Indriani, S. (2016). *Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.)*. 11(september 2016), 1–6.
- Latipah. (2023). Analisis Hubungan Kekerbatan Fenetik Pada Jambu Biji (*Psidium Guajava* L.) Melalui Pendekatan Morfologi. *Indonesian Genetic and Biodiversity Journal*, 1(1), 15–21.
- Menezes, R., & Al-Amin. (2023). Carbon Tetrachloride Toxicity. *StatPearls Publishing LLC*.

- Murray, R., Granner, D., & Rodweell, V. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry (31st ed.)*. McGraw-Hill Education.
- Oktavia, N., Zakiyah, T. S., Putri Hidayat, A. S., & Priyanto, A. D. (2021). Potensi Seduhan Beberapa Daun Terhadap Malondialdehyde Dan Superoxide Dismutase : Review Singkat. *Jurnal Ilmu Pangan Dan Hasil Pertanian*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.26877/jiphp.v5i1.8398>
- Poynard, T. (2012). Relative Performances Of FibroTest, Fibroscan, and Biopsy For The Assessmen Of The Sage Of Liver Fibrosis In Patients With Chronic Hepatitis C: A Step Toward The Truth In The Absence Of A Gold Standard. *J Heaptol*.
- Prasetyo, D., & Surati. (2023). Pengaruh Air Rebusan Daun Jambu Biji Putih (*Psidium guajava* var . *pyrifera* l .) Terhadap Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan Effect of Boiled Water White Guava Leaves (*Psidium guajava* var . *pyrifera* L .) on Histopathology.
- Putri, A. (2020). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Kombinasi Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Dan Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) Terhadap Tikus Jantan Yang Diinduksi Parasetamol Dengan Parameter SGPT Hepatoprotective Activity Of Combination Guajava Leaf.
- Rockey, D. (2006). Hepatic Fibrosis, Stellate Cells, and Portal Hypertension. *Clin Liver Dis*.
- Roy, C. K., Kamath, J. V, & Asad, M. (2006a). Comparative Evaluation of Different Extracts of Leaves of *Psidium guajava* Linn for Hepatoprotective Activity.
- Roy, C. K., Kamath, J. V, & Asad, M. (2006b). Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *Indian Journal of Experimental Biology*, 44(4), 305–311.
- Sahu, R., & Goswami, S. (2023). The Preventive and Therapeutic Potential of the Flavonoids in Liver Cirrochis: Current and Future Perspective. *Chemistry & Biodiversity*.
- Sulistyoningrum, E., & Murtisiwi, L. (2019). Gambaran Peresepan Pasien Sirosis Hati Di Installasi Rawat Jalan Rumah Sakit Panti Waluyo Surakarta. *Journal of Pharmacy*, 9(1), 1–7.
- Susiloningrum, D., & Mawarni, I. (2022). Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antipiretik Ekstrak Rimpang Temu Hitam (*Curcuma aeruginosa* Roxb.) yang Diinduksi Vaksin DPT-HB Pada Tikus putih. *Sains Medisina*, 1(2), 61–67.
- Ulfa, S. W., Rhma, S., Putri, P. K., Hasibuan, F. P., Aulia, R., & Gea, S. H. (2024). Identifikasi Hubungan Kekerbatan Fenetik Pada Jambu Biji Melalui Pendekatan Morfologi Di Laut Dendang. 2(1), 46–51. <https://ojs.staira.ac.id/index.php/IJOMSS/index>
- WHO. (2008). *Epidemiologi Fibrosis Hepar*.

- Widyaningsih, W., Sativa, R., & Primardiana, I. (2015). *Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Ganggang Hijau (Ulva Lactuca L.) Terhadap Kadar Malandialdehid (MDA) dan Aktivitas Enzim Superoksida Dismute (SOD) Hepar Tikus Yang Diinduksi CCL4*.
- Yani, N. R., Humaira, V., & Abeiasa, M. S. (2023). Perbandingan Efektivitas Antidiare Ekstrak Alkhol 96% Daun Jambu Biji (*Psidium guajava L*) dan Biji Pinang (*Areca catechu L*) Pada Mencit Dengan Metode Defekasi. *Jurnal Medisains Kesehatan*, 4(4), 519.
- Yoseph, G. K., Anggraeni, C., & Hendra, P. (2013). Potensi Tape Sebagai Panganan Tradisional Terhadap Efek Hepatotoksi Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*, 10(2), 95–100.

