

## Kadar Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Dipapar Stresor Rasa Sakit berupa *Electrical Foot Shock* selama 28 Hari (*The Level of Serum Glutamic Pyruvic Transaminase [SGPT] on a Wistar [Rattus norvegicus] Male Rat that Exposed by Pain Stressor i.e Electrical Foot shock for 28 Days*)

Hesty Kumala Sari<sup>1</sup>, Roedy Budirahardjo<sup>2</sup>, Erna Sulistyani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

<sup>2</sup>Bagian Kedokteran Gigi Anak, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

<sup>3</sup>Bagian Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

Jl. Kalimantan 37 Kampus Tegal Boto, 68121, Jember, Jawa Timur

e-mail:[hestykumalasari@rocketmail.com](mailto:hestykumalasari@rocketmail.com)

### **Abstract**

*Stress is the body response toward any kind of stressors that can lead to physiological changes in body systems. When it's stresses, it will secrete stress hormones, such as cortisol, which can lead to elevate gluconeogenesis in liver. The cortisol blood levels increase much greater in rats exposed to 28 days stressors. It will force liver cells to perform continuous gluconeogenesis. These can cause damage to liver cells that can be characterized by increased levels of SGPT (Serum Glutamic Pyruvic transaminase). The aim of the study was to determine the differences in SGPT levels between male Wistar rats that were exposed by electrical foot shock stressors for 28 days and control rats. This was an experimental laboratory with post -test only with control group design, with sixteen rats were divided into two groups; control group and treatment group. The treatment group were exposed by electrical foot shock stressor for 28 days. On 28<sup>th</sup> day, serum samples were taken for examination of SGPT levels in both samples by kinetic methods . The results of T-test showed that there was no difference in SGPT levels between treatment and control groups.*

**Keywords:** *electrical foot shock, serum glutamic pyruvic transaminase level.*

### **Abstrak**

Stres merupakan respon tubuh terhadap stresor yang dapat menyebabkan perubahan fisiologis tubuh. Saat stres tubuh akan mensekresikan hormon stres, yakni kortisol yang dapat menyebabkan peningkatan proses glukoneogenesis di hati. Kadar kortisol meningkat lebih besar pada hewan coba yang dipapar stresor selama 28 hari, sehingga akan memaksa sel hati untuk melakukan proses glukoneogenesis terus menerus, yang diduga dapat menyebabkan kerusakan pada sel hati yang ditandai dengan meningkatnya kadar SGPT (*Serum Glutamat Piruvat Transaminase*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar SGPT antara tikus wistar jantan yang dipapar stresor *electrical foot shock* dan tikus kontrol selama 28 hari. Jenis penelitian adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan *post test only with control group design*. Sampel yang digunakan adalah 16 ekor tikus yang dibagi menjadi dua kelompok yakni kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada hari ke-28 dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar SGPT pada kedua kelompok dengan metode kinetik. Dari hasil uji *T-test* didapatkan bahwa tidak ada perbedaan kadar SGPT antara kelompok perlakuan dan kontrol.

**Kata kunci:** *electrical foot shock, kadar SGPT*

## Pendahuluan

Perkembangan ilmu dan teknologi yang pesat memberikan pengaruh tersendiri bagi manusia. Kehidupan manusia yang semakin sulit dan kompleks menyebabkan manusia tidak dapat menghindari tekanan-tekanan kehidupan yang pada akhirnya dapat memicu terjadinya stres. Stres merupakan suatu respon atau reaksi individu yang muncul karena adanya situasi tertentu yang menimbulkan stres yang disebut dengan stresor [1]. Stresor dapat berasal dari lingkungan seperti udara yang terpolusi, makanan yang terkontaminasi, temperatur yang sangat tinggi atau rendah, rokok, alkohol, dan obat-obatan. Hal-hal tersebut merupakan bagian dari kehidupan sehari-hari yang tidak dapat dihindari dan sebagian besar penyakit terjadi akibat adanya faktor stresor yang terakumulasi secara terus-menerus [2].

Menurut *medicophysiological approach* apapun jenis stresornya, respon tubuh terhadap stresor adalah sama. Respon atau reaksi individu terhadap paparan stresor tersebut dapat berupa perubahan fisiologis seperti jantung berdebar, gemetar, pusing, maupun respon psikologis seperti takut, cemas, sulit berkonsentrasi, dan mudah tersinggung [3]. Perubahan fisiologis yang terjadi selama stres diketahui dapat menyebabkan timbulnya beberapa penyakit. Beberapa peneliti berpendapat bahwa sekitar 75% dari penyakit berhubungan dengan stres [4]. Dalam bidang kedokteran gigi, beberapa penyakit dalam rongga mulut seperti ulserasi pada mukosa rongga mulut dapat muncul sebagai akibat dari kondisi stres, dan beberapa tindakan perawatan dalam kedokteran gigi dapat menyebabkan stres [5].

Berbagai macam stresor, baik stresor fisiologis maupun psikologis, dimungkinkan dapat meningkatkan sekresi *corticotropin releasing factor* (CRF) dan kortisol [6]. Sekresi kortisol berdampak pada perubahan fisiologis pada beberapa organ tubuh seperti jantung dan ginjal, serta perubahan pada proses metabolisme tubuh, yang apabila terjadi terus menerus diduga dapat menyebabkan kerusakan pada organ tubuh, salah satunya adalah organ hati. Pengaruh hormon kortisol pada tubuh diantaranya adalah meningkatkan proses glukoneogenesis di hati sampai dengan 6-10 kali lipat [7]. Peningkatan proses metabolisme di hati yang meliputi oksidasi asam amino dan asam lemak untuk menghasilkan glukosa baru dimungkinkan dapat meningkatkan radikal

bebas yang dihasilkan dari proses tersebut. Radikal bebas yang berlebihan dapat membahayakan tubuh karena dapat merusak makromolekul dalam sel seperti asam lemak, protein, asam nukleat yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan sel [8]. Apabila proses tersebut terjadi terus-menerus diduga dapat menyebabkan kerusakan atau nekrosis pada sel hati. Salah satu indikator adanya gangguan pada organ hati adalah kadar *serum glutamat piruvat transaminase* (SGPT). Konsentrasi enzim ini akan meningkat drastis apabila timbul beberapa macam kerusakan hati, seperti pada hepatitis karena virus, hepatitis alkoholik, dan tumor hati [9].

Menurut *medicophysiological approach* stres didefinisikan sebagai perubahan fisiologis tubuh terhadap stimuli yang mengancam, jadi stres merupakan variabel tergantung. Berdasarkan pendekatan tersebut, maka penelitian mengenai stres dapat dilakukan secara eksperimental dengan hewan coba. Dalam penelitian ini, sumber stresor rasa sakit adalah dengan menggunakan *electrical foot shock*, karena intensitas dari stresor dengan metode ini dapat terukur [10]. Paparan stresor *electrical foot shock* dalam waktu 14 hari dapat meningkatkan kadar SGPT [11]. Kadar kortisol pada tikus wistar yang dipapar stresor selama 28 hari jauh lebih tinggi dibandingkan dengan paparan pada 14 hari [12]. Kadar kortisol yang meningkat lebih tinggi pada paparan stresor selama 28 hari ini memicu peneliti untuk mengetahui bagaimana kadar SGPT pada tikus wistar yang dipapar stresor rasa sakit berupa *electrical foot shock* selama 28 hari.

## Metode Penelitian

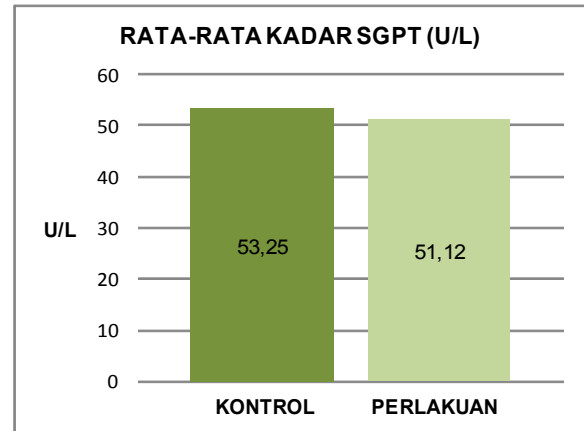
Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan *post test only with control group design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember dan Laboratorium Klinik Piramida, Jember pada Januari-Februari 2014. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 16 ekor tikus wistar jantan dengan kriteria tikus wistar jantan sehat, tidak sakit dan tidak cacat, berat badan 150-200 gram berusia 2-3 bulan, yang dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan apapun dan kelompok perlakuan yang dipapar stresor *electrical foot shock* selama 28 hari dengan peningkatan sesi dan jumlah renjatan.

Pada tahap awal, hewan coba diadaptasikan terhadap kondisi kandang selama 7 hari, diberi makan dan minum secara *ad libitum* (sesukanya). Setelah masa adaptasi, hewan coba kelompok perlakuan dipapar terhadap stresor renjatan listrik dengan menggunakan alat bernama *electrical foot shock* dengan arus sebesar 5-30 mA (rata-rata 16 mA) dengan tegangan 25 volt dan frekuensi 60 Hz. Pada alas kandang perlakuan diberikan sekat supaya tikus tidak saling tumpang tindih saat dipapar stresor, sehingga setiap tikus menerima paparan stresor yang sama besar. Pemaparan terhadap stresor renjatan listrik diberikan peningkatan jumlah dan sesi renjatan dengan tujuan stresor tidak mudah diadaptasi oleh tikus. Jumlah paparan stresor mengacu pada metode Asnar (2001) yang telah dimodifikasi oleh peneliti [10].

Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar SGPT dilakukan pada hari terakhir penelitian, yakni hari ke-28, pada kedua kelompok. Pada kelompok perlakuan pengambilan darah dilakukan 30-60 menit setelah renjatan terakhir diberikan. Setelah hewan coba dibius dengan eter, dilakukan pembedahan di area thorax serta dilakukan pengambilan sampel secara intrakardial (melalui jantung) sebanyak 2 ml dengan *disposable syringe* pada saat jantung masih berdenyut. Pengukuran kadar SGPT dilakukan dengan metode kinetik di laboratoium klinik Piramida, Jember.

## Hasil Penelitian

Hasil dari penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa rata-rata kadar SGPT pada tikus kontrol adalah 53,25 U/L dan rata-rata kadar SGPT pada kelompok perlakuan adalah 51,12 U/L (Gambar 1). Hasil uji normalitas dengan Kolmogorov Smirnov didapatkan bahwa data berdistribusi normal dengan nilai signifikansi 0,883. Pada uji homogenitas dengan Levene test didapatkan bahwa data homogen dengan nilai signifikansi 0,664. Setelah diketahui bahwa data berdistribusi normal dan homogen, selanjutnya dilakukan uji parametrik T-test. Hasil uji T menunjukkan bahwa tidak ada beda antara kadar SGPT pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan nilai  $\alpha = 0,365$ .



Gambar 1. Histogram rata-rata kadar SGPT pada kedua kelompok hewan coba.

## Pembahasan

Kontak langsung dengan arus listrik pada tikus wistar dapat menyebabkan nyeri. Arus listrik sebesar 25 mA dapat menyebabkan nyeri karena besar arus tersebut dapat menyebabkan paralisis otot yang berkontak langsung dengan stresor listrik [11]. Sensasi nyeri tersebut akan dijalarkan ke sistem *hypothalamus-pituitary-adrenal axis* yang akan memicu kelenjar adrenal mensekresi hormon glukokortikoid. Hormon tersebut dapat meningkatkan proses glukoneogenesis di hati. Hormon glukokortikoid ini dihasilkan lebih banyak saat stres daripada dalam keadaan normal, sehingga sel-sel hati akan dipaksa untuk terus menerus melakukan proses glukoneogenesis[7].

Glukoneogenesis adalah proses menghasilkan glukosa dari perombakan karbohidrat, lemak, dan protein. Ketiga substrat tersebut akan dipecah dan dioksidasi untuk melepaskan energi dalam jumlah besar. Proses oksidasi tersebut melibatkan reduksi oksigen menjadi air, namun oksigen juga dapat tereduksi menjadi senyawa reaktif, *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat berakibat toksik bagi sel [13]. Peningkatan proses glukoneogenesis selama stres, diduga dapat berakibat pada meningkatnya senyawa ROS yang dihasilkan dari proses glukoneogenesis tersebut. Apabila senyawa ROS tersebut berikatan dengan struktur pembentuk sel hepatosit, maka hepatosit dapat mengalami nekrosis, enzim GPT dalam sel akan keluar menuju peredaran darah, sehingga kadar SGPT dalam darah meningkat [7].

Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa tidak ada beda pada kadar SGPT antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan rata-rata kadar 53,25 U/L dan 51,12 U/L. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada penelitian dengan menggunakan paparan stresor yang sama selama 28 hari, ditemukan adanya peningkatan [14]. Hal ini menjelaskan bahwa meskipun terjadi peningkatan proses glukoneogenesis, kemungkinan tidak terjadi nekrosis pada hepatosit. Tidak adanya perbedaan pada kadar SGPT diduga bahwa peningkatan kadar oksidan yang dihasilkan pada proses glukoneogenesis selama stres, disertai dengan kemampuan tubuh untuk melakukan mekanisme perlindungan melalui pembentukan antioksidan. Antioksidan tersebut berperan untuk mencegah pembentukan oksidan, mengubah senyawa oksidan menjadi senyawa lain yang tidak toksik bagi tubuh, dan memperbaiki kerusakan yang terjadi [13].

Antioksidan terdiri dari dua golongan, yaitu antioksidan endogen yakni antioksidan yang secara alami dihasilkan oleh tubuh, dan antioksidan eksogen yakni antioksidan yang didapat dari luar tubuh melalui asupan makanan. Antioksidan endogen meliputi beberapa enzim *superoksida dismutase*, *katalase*, dan *glutathion peroksidase*. Antioksidan eksogen diantaranya adalah  $\alpha$ -*tokoferol*, vitamin A, dan vitamin C [15]. Antioksidan endogen nampaknya amat berperan dalam mencegah nekrosis hepatosit akibat aktivitas oksidan, karena hewan coba pada penelitian ini tidak menerima tambahan asupan makanan yang sarat dengan antioksidan.

*Glutathion peroksidase* diketahui banyak terdapat pada hati dan sel darah merah. Kerja enzim ini mengubah berbagai hidrogen peroksida dan lipid peroksida menjadi air [16]. Berdasarkan penjelasan tersebut dapat disimpulkan bahwa selama terjadi keseimbangan antara oksidan dan antioksidan pada hati, tidak akan terjadi nekrosis pada hati, sehingga tidak akan terjadi peningkatan kadar SGPT dalam darah. Penelitian tentang stres oksidatif dan kadar SGPT menunjukkan bahwa meskipun pada tikus yang dipapar stresor selama 3 minggu ditemukan adanya peningkatan kadar radikal bebas seperti lipid peroksida, tidak didapatkan adanya peningkatan kadar SGPT [17].

Berdasarkan hasil uji statistik yang telah dilakukan, didapatkan tidak ada perbedaan pada kadar SGPT antara tikus kontrol dengan

perlakuan, namun jika dibandingkan dengan kadar SGPT normal pada tikus, kadar SGPT tersebut jauh melampaui batas atas normal, (30,2 U/L). Peningkatan kadar SGPT sebenarnya bisa disebabkan oleh kondisi ekstrahepatik seperti takikardia yang persisten, latihan fisik yang berlebihan, puasa dalam waktu yang lama, defisiensi vitamin B6 (*pyridoxal phosphate*), hipertiroid, hipertermi, obesitas, dan asupan protein yang berlebihan [18]. Jumlah asupan makanan yang diberikan pada tikus secara *ad libitum*, suhu dan kelembapan kandang, serta beberapa faktor lain yang tidak bisa dikendalikan oleh peneliti diduga dapat mempengaruhi kadar SGPT pada kedua kelompok tikus tersebut.

Kadar SGPT pada umumnya meningkat lebih tinggi daripada SGOT (*serum glutamat oksaloasetat transaminase*) pada inflamasi hepatoseluler. Peningkatan SGOT yang jauh lebih tinggi daripada kadar SGPT dapat terjadi pada nekrosis seluler yang melibatkan destruksi mitokondria [18]. Berdasarkan hasil penelitian dengan menggunakan metode yang sama didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar SGOT antara tikus kontrol dan tikus perlakuan dengan rata-rata kadar masing-masing 126,50 U/L dan 144,88 U/L [19]. Kadar SGOT pada kedua kelompok, yakni kontrol dan perlakuan, keduanya meningkat melebihi kadar SGPT, sehingga dapat dikatakan kemungkinan terjadi nekrosis pada hati pada kedua kelompok hewan coba.

Kemungkinan terjadinya nekrosis hepatosit didukung oleh hasil perhitungan rasio DeRitis, yakni rasio SGOT/SGPT digunakan untuk menentukan derajat kerusakan pada hepatosit dan klasifikasi kelainan hati [20]. Perbandingan kadar enzim GOT pada hati lebih besar daripada GPT, dengan rasio berkisar 2,5 sehingga rasio deRitis normal seharusnya berkisar pada angka 2,5. Meskipun demikian, waktu paruh SGOT dalam darah lebih besar daripada SGPT, sehingga rasio deRitis normal pada individu yang sehat biasanya hanya berkisar pada rentangan 1,3-1,7. Rasio deRitis >2 biasanya didapatkan pada kelainan/kerusakan hati yang bersifat nekrosis, sedangkan pada kerusakan hati dengan tipe inflamasi, rasio deRitisnya <1 [18]. Hasil perhitungan rasio deRitis didapatkan nilai rasio sebesar 2,38 pada tikus kontrol dan 2,83 pada tikus perlakuan. Dapat disimpulkan bahwa terjadi nekrosis hepatosit pada kedua kelompok perlakuan.

Proses nekrosis pada hati kemungkinan disebabkan oleh terjadinya *oxidative stress* pada sel hepatosit. Kondisi *oxidative stress* disebabkan oleh ketidakmampuan sel hepatosit untuk menetralkan ROS yang dihasilkan dari proses glukoneogenesis yang meningkat selama stres. ROS yang sangat reaktif tersebut akan berikatan dengan makromolekul sel. Asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen utama pada membran sel, rentan terhadap serangan ROS. Ikatan antara ROS dan membran sel ini menghasilkan senyawa peroksida yang berpotensi menyebabkan kerusakan pada membran sel sehingga enzim-enzim sitoplasma keluar ke dalam peredaran darah. Kerusakan pada membran sel dapat menyebabkan ketidak seimbangan osmotik dalam sel sehingga sel tersebut dapat mengalami lisis. Sel-sel yang lisis akan dicerna (fagositosis) oleh netrofil dan makrofag, yang mana proses fagositosis ini juga dapat menghasilkan senyawa ROS [21].

Nekrosis seluler selalu disertai dengan inflamasi untuk membuang sel dan jaringan yang nekrosis. Inflamasi bertujuan untuk menghilangkan penyebab jejas, sehingga inflamasi terkait erat dengan proses perbaikan, yang mengganti jaringan yang rusak dengan regenerasi atau dengan pembentukan jaringan fibrosa. Sel hepatosit merupakan sel stabil yang memiliki kemampuan regenerasi yang baik namun, memiliki kemampuan membelah yang lambat. Kondisi hepatosit mungkin dapat sembuh sempurna pada kerusakan hepatosit yang ringan, tetapi pada kerusakan yang berat, regenerasi yang tidak seimbang dengan banyaknya kerusakan yang terjadi dapat memicu terbentuknya jaringan fibrosa [21]. Inflamasi yang persisten, pelepasan mediator inflamasi dan ROS, serta paparan stresor dalam waktu yang lama dan tidak dapat diadaptasi oleh tubuh pada penelitian ini diduga dapat memicu hepatosit merespon dengan pembentukan jaringan fibrosa. Pembentukan jaringan fibrosa ini, yang lebih dikenal dengan fibrosis hati merupakan respon penyembuhan luka terhadap jejas hati yang kronis [22].

Kemungkinan terjadinya fibrosis pada hewan coba didukung oleh hasil perhitungan rasio deRitis yang telah dijelaskan sebelumnya. Rasio deRitis >2 dapat terjadi pada kerusakan hati yang parah seperti hepatitis virus akut fulminan, hepatitis alkoholik, hepatitis kronis, fibrosis, dan sirosis [23]. Jika ternyata pada penelitian ini memang terjadi kelainan pada sel hati, kelainan yang terjadi diduga merupakan

inflamasi kronis disertai pembentukan jaringan fibrosa pada hati, yang merupakan tahap awal dari sirosis hati. Hal ini sejalan dengan Sudoyo dkk., (2009) yang menyatakan bahwa pada hepatitis kronis biasanya tidak ditandai dengan adanya peningkatan kadar SGPT, apabila terjadi peningkatan, biasanya hanya berkisar 4-5 kali lipat [24]. Peningkatan kadar SGPT yang mencapai 100 kali lipat lebih tinggi dari batas atas nilai normal dapat terjadi pada lesi-lesi akut seperti hepatitis karena infeksi atau toksin, infark, dan trauma [25]. Tidak terjadinya peningkatan kadar SGPT pada inflamasi kronis pada hati disebabkan karena pada hepatitis kronis sebagian besar sel hepatosit yang terdestruksi digantikan oleh jaringan fibrosa, sehingga jumlah sel-sel hepatosit yang mengandung enzim GPT sangat kecil [26]. Apabila inflamasi ini terus berlanjut dan penyebabnya tidak dihilangkan, maka dapat memicu terjadinya sirosis hati, dimana >80% dari sel hepatosit digantikan oleh jaringan fibrosa dan dapat berakibat fatal [22].

Penegakan diagnosis pada kerusakan hati tidak bisa tidak bisa ditegakkan dengan melihat kadar satu senyawa biokimia saja. Diagnosa penyakit hepatobilier dilakukan dengan menggunakan beberapa senyawa biokimia sebagai parameter kerusakan hati. SGPT dan kolinesterase merupakan enzim yang paling spesifik terhadap kerusakan hepatobilier, dengan glutamat dehidrogenase dan gamma glutamil transferase yang mendukung hasilnya, sedangkan SGOT, laktat dehidrogenase, dan phosphohexoisomerase kurang spesifik terhadap kerusakan hepatobilier jika dibandingkan dengan ke-4 enzim sebelumnya [17]. Uji serum dan plasma dapat digunakan untuk mengetahui apakah terdapat gangguan metabolik pada hati dengan mengukur kadar protein total, albumin, nitrogen urea serum, amonia dan juga masa protrombin [27].

## Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa tidak ada perbedaan kadar SGPT antara tikus wistar jantan yang dipapar stresor rasa sakit berupa *electrical foot shock* selama 28 hari dengan tikus kontrol.

Saran dari penelitian ini adalah perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh stresor rasa sakit berupa *electrical foot shock* terhadap sel hati, dengan melihat gambaran histopatologinya maupun

menggunakan senyawa biokimia lain sebagai parameter kerusakan hati.

### Daftar Pustaka

- [1] Lazarus R, Folkman S. Cognitive Theories of Stress and The Issue of Circularity. In: Appley MH, Trumbull R. Dynamics of Stress. Physiological, Psychological, and Social Perspectives. New York: Plenum; 1986. p. 63–80.
- [2] Handayani P, Pratiwi D. Peran Nutrisi dalam Mengatasi Stres. Jakarta: Ebers Papyrus; 2000.
- [3] Alimul HA. Pengantar Konsep Dasar Keperawatan. Edisi 2. Jakarta: Salemba Medika; 2008.
- [4] Priandini D, Subita GP. Pengaruh Faktor Psikogenik Sebagai Penyebab Sindroma Mulut Terbakar. Majalah Ilmiah Kedokteran Gigi (Dent. J) Edisi Khusus Forum Ilmiah. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. 1999; 6 (2): 22-27.
- [5] Chiappelli F, Cajulis OS. Psychobiologic Views on Stress-related Oral Ulcers. Quintessence Int. 2004; 35:223.
- [6] Sulistiyani E, Barid I, Isnaini K. Pengaruh Stresor Rasa Nyeri pada Waktu Perdarahan Tikus Wistar Jantan. Denta Jurnal Kedokteran Gigi. 2007; 1 (2): 81-84.
- [7] Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Terjemahan oleh Irawati et. al. Jakarta: EGC; 2007.
- [8] Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. London: Clarendon Press Oxford; 1989.
- [9] Stockham SL, Scott MA. Fundamentals of Clinical Veterinary Pathology. Iowa: Iowa State University Pr; 2008.
- [10] Asnar ETP. Peran Perubahan Limfosit Penghasil Sitokin dan Peptida Motilitas Usus Terhadap Modulasi Sistem Imun Mukosal Tikus yang Stres Akibat Stresor Renjatan Listrik: Suatu Pendekatan Psikoneuroimunologi. Surabaya: Universitas Airlangga; 2001, Tidak Diterbitkan.
- [11] Ronika C. Peningkatan Kadar Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Dipapar Stresor Rasa Sakit Renjatan Listrik. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember; 2011, Tidak Diterbitkan.
- [12] Mustofa E. Efek Stres Fisik dan Psikologis pada Kortisol, PGE<sub>2</sub>, IL-21, sIgA, dan *Candidiasis Vulvovaginal*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2012; 27 (1): 21-27.
- [13] Asikin N. Antioksidan Endogen dan Penilaian Status Oksidan. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2001.
- [14] Putra SY. "Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Dipapar Stresor Rasa Sakit Berupa Renjatan Listrik yang Berkelanjutan". Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember; 2014.
- [15] Wresdiyati T, Astawan M, Fithriani D, Adnyane IKM, Novelina S, Aryani S. Pengaruh  $\alpha$ -Tokoferol Terhadap Profil Superoksida Dismutase dan Malondialdehid pada Jaringan Hati Tikus dibawah Kondisi Stres. Jurnal Veteriner. 2007: 202-209.
- [16] Winarsi H. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan. Yogyakarta: Kanisius; 2007.
- [17] Mohale DS, Chandewar AV. Effect of Social Isolation on Oxidative Stress and Transaminase Level. Asian J. Biomed & Pharm Sci. 2012; 15 (2); 41-44.
- [18] Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology: Textbook and Atlas. 3<sup>rd</sup> Edition. Germany: Springer; 2008.
- [19] Qodriyati NLY. "Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Dipapar Stresor Rasa Sakit Berupa *Electrical Foot Shock* selama 28 hari". Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember; 2014.
- [20] Rekha M, Murthy DSJ, Poornima RT, Dattatreya K. Evaluation of Deritis Ratio, Alkaline Phospatase and Bilirubin in Liver Disease. J. Pharm Sci & Res. 2011; 3 (3): 1096-1102.
- [21] Underwood JCE. Patologi Umum dan Sistemik. Edisi 2. Jakarta: EGC; 1999.
- [22] Oeij AA. Fibrosis Hati. Jurnal Kedokteran Maranatha. 2009; 8 (2): 198-210.
- [23] Botros M, Sikaris KA. The De Ritis Ratio: The Test of Time. Clin Biochem Rev. 2013; 34: 117-130.
- [24] Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam PAPDI. Edisi 5. Jakarta: Interna Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2009.
- [25] Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Pranoto A, Nasronudin, Santoso D, Soegiarto`G. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Surabaya:

- Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;  
2007.
- [26] Mc Pherson RA, Pincus MR. Henry's  
Clinical Diagnosis and Management by  
Laboratory Methods. 21st Edition. United  
States of America:W. B Saunders; 2006.
- [27] Speicher CE, Smith Jr. JW. Pemilihan Uji  
Laboratorium yang Efektif. Jakarta:EGC;  
1994.