

Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) Tidak Mempengaruhi Kadar Enzim SGOT dan SGPT pada Kasus Liver injury

Administration of Soursop Leaf Extract (*Annona muricata*) Can Not Affect The Levels of SGOT and SGPT Enzymes in The Case of Liver injury

¹Khairina Bayani Uyun, ²Maya Tejasari, ³Susanti Dharmmika

¹Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

²Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung

³Departemen Rehabilitasi Medis Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: ¹uinkhairinabayaniuyun@gmail.com, ²mayatejasari@gmail.com, ³susantidharmmika@yahoo.com

Abstract. Liver injury is one of the major health problems in the world, including in Indonesia. Synthetic drugs that are currently available to treat disease caused by liver injury is actually a one of the cause that can further damage to the liver function which is shown by the changes in the levels of SGOT and SGPT enzymes. This is one of the reasons why people turn to the alternative treatments using some traditional herbal medicine. The aim of this study was to evaluate the influence of soursop leaf extract (*Annona muricata*) to the levels of SGOT and SGPT enzymes in mice models of liver injury. This research was an in vivo experimental with a complete randomized design. The study was conducted on DDY mice that were divided into five groups, the positive control group (normal), the negative control group (CCl₄ 0.00056 ml/grBB) and three treatment groups treated with soursop leaf extract dose of 0.36 mg/grBB; 0.72 mg/grBB and 1.44 mg/grBB previously induced CCl₄ 0.00056 ml/grBB for 14 days. All treatments were given orally. Prior to the research, the mice were adapted for seven days. The administration of soursop leaf extract conducted for nine days. After completing the treatment, the mice's blood was taken to be examined for the levels of SGOT and SGPT enzymes. The result showed that there were no significant differences between the levels of SGOT and SGPT enzymes in the treatment group compared the positive and negative control group. The conclusion showed that the soursop leaf extract (*Annona muricata*) in the concentrations 0,36-1,44 mg/grBB can not affect the levels of SGOT and SGPT enzymes in the mice that have been induced by CCl₄.

Keywords: CCl₄, Liver Injury, SGOT, SGPT, Soursop Leaf

Abstrak. Cedera jaringan hati merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia termasuk di Indonesia. Obat-obatan sintetik yang tersedia saat ini untuk mengobati penyakit akibat cedera jaringan hati justru malah menjadi penyebab kerusakan lebih lanjut pada fungsi organ hati yang terlihat dari perubahan kadar enzim SGOT dan SGPT. Hal inilah yang menjadi salah satu alasan bagi sebagian orang untuk beralih ke pengobatan alternatif menggunakan obat herbal tradisional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap kadar enzim SGOT dan SGPT pada mencit model *liver injury*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain Rancangan Acak Lengkap terhadap mencit jenis DDY yang terbagi dalam lima kelompok, yaitu kelompok kontrol positif (normal), kelompok kontrol negatif (CCl₄ 0,00056 ml/grBB) dan tiga kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak daun sirsak 0,36 mg/grBB; 0,72 mg/grBB dan 1,44 mg/grBB yang sebelumnya diinduksi CCl₄ 0,00056 ml/grBB selama 14 hari. Semua perlakuan diberikan secara oral. Mencit diadaptasi terlebih dahulu selama tujuh hari. Pemberian ekstrak daun sirsak dilakukan selama sembilan hari. Setelah selesai perlakuan, mencit kemudian diambil darahnya untuk diperiksa kadar enzim SGOT dan SGPT. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar enzim SGOT dan SGPT pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif maupun negatif. Penelitian ini menyimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) pada konsentrasi 0,36-1,44mg/grBB tidak dapat mempengaruhi kadar enzim SGOT dan SGPT pada mencit yang diinduksi CCl₄.

Kata Kunci: CCl₄, Daun Sirsak, *Liver Injury*, SGOT, SGPT.

A. Pendahuluan

Cedera hati merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia termasuk di Indonesia (Larbie, 2012). Insidensi hepatotoksisitas imbas obat dilaporkan sebesar 1:10.000 sampai 1:100.000 pasien. Meskipun demikian, insidensi *drug induced liver injury* yang sebenarnya sulit untuk diketahui, sehingga jumlah aktual dapat jauh lebih besar akibat dari sistem pelaporan yang belum memadai serta kesulitan untuk mendiagnosis (Loho, 2014). Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2007), di Indonesia, angka pasti prevalensi dari cedera hati masih belum diketahui, namun data WHO menunjukkan bahwa untuk cedera hati yang disebabkan oleh virus, Indonesia termasuk ke dalam peringkat endemik yang tinggi.

Hati manusia memiliki kapasitas fungsional dan regenerasi yang sangat baik dan cepat sehingga dapat menutupi dampak klinis terhadap kerusakan hati yang ringan, bahkan dalam keadaan hanya tinggal 25% saja jaringan hati yang memiliki kapasitas fungsional baik manusia masih bisa bertahan hidup. Akibatnya sel hati yang mengalami kerusakan akan terus meluas dengan tanpa disadari oleh penderita sehingga dapat menimbulkan masalah berupa kerusakan hati yang lebih berat dan serius serta berakibat fatal. Proses yang terjadi pada cedera hati juga merupakan suatu proses yang berlangsung secara perlahan-lahan. Hal tersebut menyebabkan gejala klinis yang timbul baru dapat diketahui dalam hitungan minggu, bulan, bahkan tahun setelah onset terjadinya cedera (Kumar, 2015).

Pada penelitian ini, radikal bebas berupa senyawa kimia karbon tetraklorida (CCl_4) digunakan sebagai agen untuk menginduksi kerusakan hati. Bentuk metabolitnya yaitu $\text{CCl}_3\cdot$ akan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid sehingga dapat menyebabkan kerusakan membran plasma hepatosit yang akan menyebabkan hati mengalami kehilangan integritasnya. Akibatnya adalah enzim-enzim yang ada di dalam hepatosit seperti SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*), SGPT (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*), laktat dehidrogenase, dan bilirubin akan terdeteksi di dalam darah dalam jumlah yang meningkat (McCance, 2010).

Saat ini obat konvensional yang digunakan untuk mengobati penyakit akibat cedera hati seperti obat kanker hati dan obat hepatitis cenderung mahal dan dapat memiliki efek samping yang serius sehingga justru dapat menyebabkan kerusakan hati lebih lanjut. Hal inilah yang merupakan salah satu alasan bagi sebagian orang di dunia, termasuk di negara-negara maju untuk beralih ke pengobatan alternatif dikarenakan lebih murah dan tersedia secara berlimpah di alam (Jannu, 2012).

Salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan alami untuk melawan radikal bebas adalah tanaman sirsak (*Annona muricata*). Telah dilaporkan pada beberapa penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya bahwa kandungan senyawa dalam daun sirsak diantaranya adalah flavonoid, steroid/terpenoid, kumarin, alkaloid, dan tanin. Senyawa tersebut menampilkan beberapa reaksi biologis atau farmakologis yang berperan sebagai antioksidan, anti-tumoral, selektif sitotoksitas, anti-parasit dan pestisida properti (Adri, 2013).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Apakah pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dapat mempengaruhi kadar enzim SGOT dan SGPT pada jaringan hati mencit yang diinduksi CCl_4 ?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengukur kadar enzim SGOT dan SGPT dari darah mencit yang diinduksi CCl_4 setelah pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*).

B. Landasan Teori

Hati merupakan organ yang berperan dalam melakukan fungsi vital bagi kehidupan. Secara umum, fungsi hati dapat diklasifikasikan kedalam tiga besar fungsi utama hati. Fungsi utama hati terdiri dari sistem biokimiawi hepatosit (integritas hepatosit), sistem hepatobiliaris, sistem retikuloendotelial. Sistem biokimiawi hepatosit (integritas hepatosit) mencakup fungsi metabolisme, fungsi sintesis, fungsi *storage* atau penyimpanan, dan fungsi detoksifikasi. Secara keseluruhan fungsi tersebut terjadi di hepatosit. Kemampuan hati untuk melakukan metabolisme bilirubin dan mensekresi bilirubin merupakan fungsi hati sebagai sistem hepatobiliaris. Sedangkan, fungsi hati sebagai sistem retikuloendotelial terjadi karena adanya sel kupffer yang mampu melakukan fagositosis serta mendestruksi bakteri yang terbawa oleh aliran darah masuk ke parenkim hati dan mendestruksi sel darah merah yang sudah tua (McPherson, 2011).

Selain itu, di dalam hati terdapat beberapa enzim untuk mendukung keberlangsungan hati dalam menjalankan fungsi utamanya. Enzim-enzim tersebut terdiri dari (McPherson, 2011):

1. SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase)/AST (Aspartate Aminotransferase);
Enzim ini terdiri dari dua jenis yaitu AST_m yang berada di mitokondria hepatosit dan AST_c yang berada di sitosol hepatosit.
2. SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase)/ALT (Alanine Aminotransferase);
Enzim ini terdapat di sitosol hepatosit.
3. LDH (Lactate Dehydrogenase);
Enzim ini terdapat di sitosol hepatosit.
4. ALP (Alkaline Phosphatase);
Enzim ini terdapat di sel yang menyusun dinding kanalikuli biliaris.
5. GGT (γ -Glutamyltransferase).
Enzim ini terdapat di sel yang menyusun dinding kanalikuli biliaris dan di mikrosom.

Apabila salah satu dari ketiga fungsi utama hati mengalami kerusakan maka enzim-enzim yang ada di dalam sel hati akan diproduksi dalam jumlah yang berlebih sebagai respon kerusakan tersebut, dan kadarnya dapat terukur meningkat di aliran darah perifer melalui suatu pemeriksaan biokimiawi serum (McPherson, 2011).

Hati rentan untuk mengalami cedera akibat berbagai etiologi yang bersifat multifaktorial. Salah satu agen penyebabnya adalah CCl₄ yang merupakan radikal bebas (Surya, 2009). Radikal bebas adalah sekelompok zat kimia yang sangat reaktif karena memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital luarnya (Arief, 2007). Menurut World Health Organization (2004), CCl₄ dapat masuk kedalam tubuh dengan cara inhalasi, ingesti, dan kontak langsung dengan kulit.

Menurut Environmental Health Criteria (2004), toksisitas CCl₄ dapat disebabkan oleh bentuk metabolitnya. Bioaktivasi CCl₄ terjadi di hati yang dikatalisis oleh enzim P-450 yang ada di retikulum endoplasma hepatosit. Selain itu, enzim lain yang diketahui bertanggung jawab utama terhadap proses metabolisme senyawa ini adalah CYP2E1 dan CYP3A. Enzim-enzim tersebut akan mengkonversi CCl₄ menjadi triklorometil (CCl₃[•]) yang merupakan suatu radikal bebas yang bersifat sangat toksik. Radikal triklorometil dengan oksigen akan bereaksi membentuk radikal triklorometilperoksi yang dapat menyerang membran lipid dengan kecepatan yang melebihi radikal bebas triklorometil. Selanjutnya triklorometilperoksi akan

menginduksi terjadinya peroksidasi lipid yang akan menyebabkan kerusakan membran plasma termasuk kerusakan membran mitokondria, dan pada akhirnya terjadi kerusakan fungsi sel yang ditandai dengan meningkatnya kadar enzim seperti SGOT dan SGPT di perifer (McCance, 2010).

Menurut Jawa T (2009), zat antioksidan endogen secara alami diproduksi oleh tubuh untuk mengatasi efek radikal bebas, tetapi saat pasokan radikal bebas meningkat, maka dibutuhkan pasokan zat antioksidan dari luar untuk mengatasinya. Antioksidan dapat berasal dari bahan alami maupun sintetik. Antioksidan sintetik yang diproduksi secara reaksi kimia dianggap kurang aman dan dapat meningkatkan terjadinya karsinogenesis, sehingga penggunaan antioksidan alami mengalami peningkatan dan dipandang lebih aman karena diperoleh dari ekstrak bahan alami (Zuhra, 2008).

Sirsak (*Annona muricata*) merupakan tanaman tropis yang berasal dari famili *Annonaceae* dan dikenal sebagai tanaman buah (Gajalakshmi, 20012). Seiring dengan penelitian yang lebih lanjut terhadap tanaman tersebut, kini sirsak populer sebagai tanaman obat yang telah banyak digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Bagian tanaman sirsak yang bermanfaat untuk obat adalah bagian akar, kulit, batang, daun, bunga, buah, dan juga bijinya. Bagian-bagian tersebut telah lama digunakan sebagai obat oleh suku Indian di Amerika Selatan untuk menyembuhkan penyakit hati, penyakit jantung, asma, dan reumatik (Uneputty, 2013). Daun Sirsak mengandung beberapa senyawa kimia yang telah terbukti berperan sebagai antioksidan alami seperti flavonoid, tannin dan saponin. Senyawa tersebut berperan sebagai reduktan yang akan mendonorkan atom hidrogennya kepada senyawa radikal bebas agar senyawa tersebut menjadi stabil, sehingga pembentukan radikal bebas akan terhambat dan proses peroksidasi lipid pada membran sel hepatosit tidak terjadi (Redha, 2010).

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran UNISBA dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Al-Islam selama tiga bulan dimulai dari bulan Maret 2016 sampai dengan Mei 2016. Subjek penelitian ini adalah mencit galur DDY yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian diinduksi CCl_4 dengan tujuan untuk mengukur kadar enzim SGOT dan SGPT dari darah mencit. Sampel darah yang diambil disimpan di dalam tabung *ependorf*, kemudian dilakukan pengukuran kadar enzim SGOT dan SGPT dengan metode enzimatik menggunakan kit.

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar Enzim SGOT dan SGPT

Kelompok	PEMERIKSAAN FUNGSI HATI	
	SGOT	SGPT
I (Kontrol positif)	Rata-rata 117	70.5
II (Kontrol negatif)	Rata-rata 220.2	75
III (Perlakuan I)	Rata-rata 257.33	75
IV (Perlakuan II)	Rata-rata 164.67	59
V (Perlakuan III)	Rata-rata 250.75	81.25

Tabel 1. menunjukkan bahwa rata-rata kadar enzim SGOT dan SGPT pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan pada kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif. Kemudian data dianalisis dengan menggunakan piranti lunak SPSS (*Statistical Package for Service Solution*). Hasil uji normalitas dengan menggunakan *Saphiro Wilk Test* dapat dijelaskan pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Distribusi Data Penelitian

Kelompok	Kadar enzim SGOT		Kadar enzim SGPT	
	Nilai p*)	Distribusi	Nilai p*)	Distribusi
I (Kontrol Positif)	-	-	-	-
II (Kontrol Negatif)	0,046	Tidak normal	0,083	Normal
III (Perlakuan I)	0,122	Normal	0,352	Normal
IV (Perlakuan II)	0,122	Normal	0,352	Normal
V (Perlakuan III)	0,122	Normal	0,352	Normal

*Shapiro wilks test

Uji normalitas menunjukkan bahwa data kadar enzim SGOT dan SGPT pada mencit yang diinduksi CCl₄ sebagian besar berdistribusi normal (nilai $p > 0,05$). Sampel pada penelitian ini dapat mewakili populasi. Dikarenakan hasil uji normalitas sebagian besar berdistribusi normal, maka data dianalisis lebih lanjut dengan uji beda *ANOVA test* (*Analysis of Variance*) untuk menilai perbedaan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Hasil uji statistik *ANOVA test* dapat dilihat pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Hasil Uji Beda Antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol

Perbandingan antar kelompok	Nilai p*)
Kadar Enzim SGOT	
Kelompok III, IV, V (perlakuan)-kelompok I (kontrol positif)	0,062
Kelompok III, IV, V (perlakuan)-kelompok II (kontrol negatif)	0,893
Kadar Enzim SGPT	
Kelompok III, IV, V (perlakuan)-kelompok I (kontrol positif)	0,854
Kelompok III, IV, V (perlakuan)-kelompok II (kontrol negatif)	0,689

*ANOVA test

Tabel 3 memperlihatkan bahwa hasil uji beda menggunakan uji statistik *ANOVA* pada taraf kepercayaan 95% tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan maupun antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Sehingga uji statistik tidak dapat dilanjutkan menggunakan uji lanjutan *Post Hoc Test* untuk mengetahui kelompok

perlakuan yang menunjukkan perbedaan paling bermakna.

Pada penelitian ini CCl_4 yang diinduksikan pada mencit merupakan senyawa kimia radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid. Kerusakan membran plasma akibat peroksidasi lipid pada sel hati menyebabkan hepatosit mengalami kehilangan integritasnya dan menjadi lebih permeabel. Hal tersebut menyebabkan enzim-enzim yang ada di dalam hepatosit terdeteksi di dalam darah dalam jumlah yang meningkat khususnya yaitu enzim SGOT dan SGPT (Kumar, 2015).

Menurut Redha A (2010), daun sirsak mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan beberapa kandungan kimia lainnya termasuk *annonaceous acetogenin*. Salah satu kandungan kimia daun sirsak yang berperan penting untuk obat adalah flavonoid. Zat aktif ini dapat mengikat radikal bebas $\text{CCl}_3\cdot$ sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan sel akibat proses peroksidasi lipid. Dengan adanya aktifitas antioksidan yang tinggi, ekstrak daun sirsak dapat membantu antioksidan endogen untuk mengobati cedera pada jaringan hati yang disebabkan oleh radikal bebas. Hal ini dapat dilihat dari kadar enzim SGOT dan SGPT sebagai parameter yang digunakan dalam menilai fungsi hati mencit.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) tidak dapat menurunkan kadar enzim SGOT dan SGPT pada mencit yang diinduksi CCl_4 . Hal ini terlihat dari hasil pengukuran bahwa rata-rata kadar enzim SGOT dan SGPT pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan pada kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) tidak dapat memperbaiki kerusakan fungsi hati yang dapat dinilai dari kadar enzim SGOT dan SGPT.

Hasil ini tidak sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian Tanaya Galih dkk (2015), dilakukan terhadap tikus galur wistar. Perlakuan diberikan setiap hari selama delapan hari dengan menggunakan 200 mg/kgBB; 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB ekstrak daun sirsak secara oral dalam efeknya mencegah peningkatan kadar enzim SGPT yang diinduksi 1,6 ml CCl_4 selama 18 jam. Hasil penelitiannya menunjukkan rata-rata kadar SGPT pada ketiga kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif yang hanya diinduksi CCl_4 . Perbedaan hasil ini dimungkinkan terjadi akibat durasi pemberian CCl_4 yang berbeda, jenis hewan penelitian yang berbeda, adanya variasi anatomis dan variasi jumlah total volume darah pada mencit yang digunakan sebagai subjek penelitian.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) pada konsentrasi 0,36-1,44 mg/grBB tidak dapat mempengaruhi kadar enzim SGOT dan SGPT pada mencit yang diinduksi CCl_4 .

E. Saran

Saran Teoritis

1. Pengukuran kadar enzim SGOT dan SGPT dilakukan secara berulang agar mendapat hasil terhadap penilaian parameter yang lebih baik dan akurat.
2. Mempersempit rentang berat badan mencit pada kriteria inklusi agar dapat meminimalisir variasi jumlah total volume darah mencit.
3. Melakukan uji fitokimia terlebih dahulu pada ekstrak daun sirsak yang akan digunakan pada penelitian untuk memastikan kandungan zat aktifnya masih ada dan dapat memberikan efek.

Saran Praktis

1. Dilakukan penelitian lanjutan dengan menambahkan parameter lain dalam mengukur efektivitas dari ekstrak daun sirsak untuk memperkuat hasil penelitian.
2. Dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui konsentrasi yang lebih tepat dalam memberikan efek perbaikan terhadap kerusakan fungsi hati bagi pengembangan pemanfaatan daun sirsak sebagai obat herbal terstandar maupun fitofarmaka.
3. Dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan hewan coba yang memiliki tingkatan lebih tinggi dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk mendapatkan gambaran yang lebih mewakili populasi.

Daftar Pustaka

- Adri D. 2013. Antioxidant activity and organoleptic characteristic of soursop (*Annona muricata* Linn) leaf tea based on variants time drying. 04(07).
- Arief S. 2007. Radikal Bebas. Ilmu kesehatan anak FK UNAIR/RSU Dr Soetomo.1-9. Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI. 2007. Pharmaceutical care untuk penyakit hati.
- Environmental health criteria. 2004. Carbon tetrachloride. GENEVA.
- Gajalakshmi S, Vijayalakshmi S. 2012. Phytochemical and pharmacological properties of *Annona muricata*: A review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*; 4(2):13-16.
- Jannu V, Baddam PG, Boorgula AK, Jambula SR. 2012. A review on hepatoprotective plants. *The Netherlands*. 4(3):1-8.
- Jawa T. 2009. Aktivitas antioksidan daun ginseng jawa (*Talinum paniculatum* Gaertn). 29(2):71-78.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. 2015. Robbins and Cotran pathologic basis of disease ninth edition. Philadelphia: ELSEVIER.
- Larbie C, Arthur FN, Woode E, Terlabi EO. 2012. Evaluation of hepatoprotective effect of aqueous extract of *Annona muricata* (Linn) leaf against carbon tetrachloride and acetaminophen-induced liver damage. *Journal of Natural Pharmaceutical*; 3(1):25. doi:10.4103/2229-5119.96957.
- Loho I, Hasan I. 2014. Drug induced liver injury – tantangan dalam diagnosis. 41(3):167-17
- McCance KL, Huether SE, Brashers VL, Rote NS. 2010. Pathophysiology the biologic basis for disease in adult and children sixth edition. USA: MOSBY ELSEVIER.
- McPherson RA, Pincus MR. 2011. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory method 22th edition. New York: SAUNDERS ELSEVIER.
- Redha A. 2010. Flavonoid: struktur, sifat antioksidatif dan peranannya dalam sistem biologis. *Journal Berlin*; 9(2):196-202.
- Surya DH. 2009. Efek ekstrak buah mengkudu (*Molinda citrifolia* L) terhadap kadar enzim SGOT dan SGPT pada mencit dengan induksi karbon tetraklorida. Solo: Universitas Sebelas Maret Surakarta.

- Tanaya G, Kuswinarti. 2015. *Annona muricata* Linn leaf effect in inhibiting SGPT elevation.86-89.
- Unepetty JP, Yamlean PVY, Kojong NS. 2013. Potensi infusa daun sirsak terhadap kadar kolesterol darah tikus putih jantan. *Pharmacon*; 2(02):56-61.
- World Health Organization. 2004. Environmental health criteria 208 : carbon tetrachloride.
- Zuhra CF, Tarigan JB, Sihotang H. 2008. Aktivitas antioksidan senyawa flavonoid dari daun katuk (*Sauropus androgunus* (L) Merr). *Journal Biology Sumatra*; 3(1):10-13.

