



**EFEK TOKSISITAS EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*
(*Park.*) *Fosberg*) TERPURIKASI PADA TIKUS JANTAN GALUR
WISTAR YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL**

ARTIKEL

Oleh :

BERTHA MULIAWATI HANDAYANI

NIM.050116A012

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS NGUDI WALUYO
UNGERAN**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Artikel berjudul:

**EFEK TOKSISITAS EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.)
Fosberg) TERPURIFIKASI PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL**

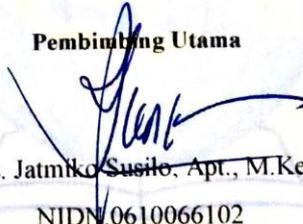
Disusun oleh:

BERTHA MULIAWATI HANDAYANI
NIM : 050116A012

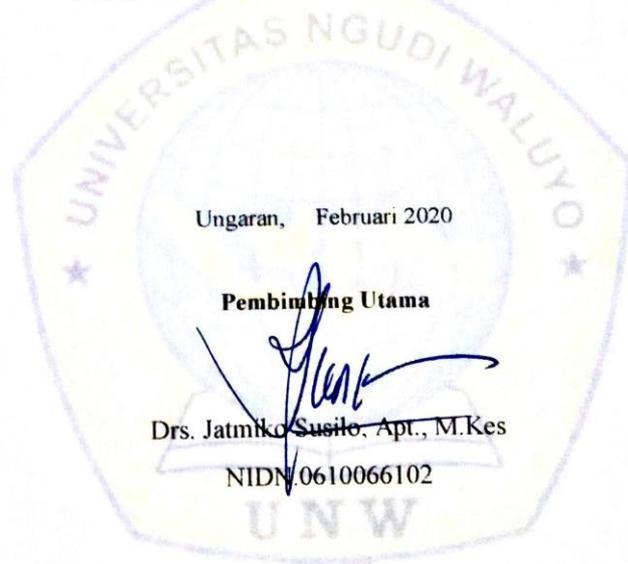
Telah diperiksa dan disetujui oleh pembimbing Skripsi Program Studi Farmasi
Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo

Ungaran, Februari 2020

Pembimbing Utama


Drs. Jatmiko Susilo, Apt., M.Kes

NIDN 0610066102



EFEK TOKSISITAS EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERPURIKASI PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL

THE EFFECTIVENESS OF TOXICITY OF BREADFRUIT LEAF (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) EXTRACTS PURIFIED IN WISTAR MALE RATS INDUCED BY GLYCOL ETHYLENE

Bertha Muliawati H.⁽¹⁾, Jatmiko Susilo⁽¹⁾, Dian Oktianti⁽¹⁾
Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo
Email: berthahandayani538@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Ekstrak daun sukun mengandung senyawa yang bersifat antioksidan yang dapat bersifat hepatoprotektif terhadap induksi etilen glikol. Induksi senyawa etilen glikol dan senyawa asing lain yang dapat mempengaruhi perubahan kadar ALT, AST dan hipertrofi hati pada tikus yang diinduksi etilen glikol.

Metode: Penelitian eksperimental murni *post test control group design* dengan rancangan acak lengkap (RAL) dilakukan selama 28 hari. Subjek uji yang digunakan berupa ekstrak daun sukun dengan objek uji menggunakan 30 ekor tikus putih jantan dibagi kedalam 6 kelompok yaitu kelompok normal, induksi, positif, ekstrak daun sukun 100 mg/kg BB, ekstrak daun sukun 200 mg/kg BB, dan ekstrak daun sukun 400 mg/kg BB.

Hasil: Rerata Kadar AST, ALT dan hipertrofi normal (126,92 ; 47,64 ; 0,1154), induksi (152,72; 49,26 ; 0,1614), positif (133,02 ; 49,3 ; 0,1972), dosis 100mg/kg BB (167,2 ; 63,2 ; 0,1276), dosis 200mg/kg BB (153,08 ; 62,06 ; 0,1428), dosis 400mg/kg BB (136,38 ; 49,24 ; 0,1720). Hasil uji ANOVA kadar AST ($p>0,05$) dan ALT ($p>0,05$) yang berarti tidak ada beda bermakna dan hipertrofi ($p<0,05$) yang berarti ada beda bermakna tiap perlakuan.

Kesimpulan: Ekstrak daun sukun memiliki efek hepatoprotektor pada parameter ALT, AST dan hipertrofi hati pada hewan uji.

Kata Kunci : Ekstrak daun sukun, hepatotoksik, AST, ALT, hipertrofi

ABSTRACT

Background: Breadfruit leaf extract contains antioxidant compounds that can be hepatoprotective against the induction of glycol ethylene. Induction of glycol ethylene compounds and other unusual compounds that can affect changes in Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartat aminotransferase (AST) levels and liver hypertrophy in ethylene glycol-induced rats.

Method: A pure experimental study of post test control group design with Complete Random Design (CRD) was carried out for 28 days. The test subjects used were in the form of breadfruit leaf extract with the test object using 30 male white rats divided into six groups: normal, induction, positive, breadfruit leaf extract 100 mg/kg BW, breadfruit leaf extract 200 mg/kg BW, and leaf extract breadfruit 400 mg/kg BW.

Results: The breadfruit average of AST, ALT and normal hypertrophy levels was (126.92; 47.64; 0.1154), induction (152.72; 49.26; 0.1614), positive (133.02; 49.3; 0, 1972), dosage of 100 mg /kg BW (167.2; 63.2; 0.1276), dosage of 200 mg/kg BW

(153.08; 62.06; 0.1428), dosage of 400 mg/kg BW (136, 38; 49.24; 0.1720). ANOVA test results for AST levels ($p > 0.05$) and ALT ($p > 0.05$) showed that there is no significant difference and hypertrophy ($p < 0.05$) which means there is a significant difference between treatments.

Conclusion: Breadfruit leaf extract has a hepatoprotective effect on ALT, AST and liver hypertrophy parameters in test animals.

Keywords: breadfruit leaf extract, hepatotoxic, AST, ALT, hypertrophy

PENDAHULUAN

Gangguan fungsi hati masih menjadi masalah kesehatan besar di negara maju maupun di negara berkembang. Indonesia merupakan negara dalam peringkat endemik tinggi mengenai penyakit hati (Depkes RI, 2007). Menurut data WHO tahun 2011 mencatat sebanyak 738.000 pasien dunia meninggal akibat sirosis hepar. Menurut hasil dari Riskerdas tahun 2013 bahwa jumlah orang yang didiagnosa sirosis hepar di fasilitas pelayanan kesehatan berdasarkan gejala-gejalanya ada, menunjukkan peningkatan 2 kali lipat apabila di bandingkan dari data tahun 2007 dan 2013, hal ini dapat memberikan petunjuk awal tentang upaya pengendalian di masa lalu, peningkatan akses, potensial masalah di masa yang akan datang apabila tidak segera dilakukan upaya perbaikan. Pada tahun 2007, lima provinsi dengan prevalensi sirosis hepar tertinggi adalah Nusa Tenggara Timur, Sulawesi Tengah, Aceh, Gorontalo dan Papua Barat, sedangkan pada tahun 2013 lima provinsi dengan prevalensi tertinggi yaitu Nusa Tenggara Timur, Papua, Sulawesi Selatan, Sulawesi Tengah dan Maluku Utara.

Kelainan atau kerusakan hati ditandai dengan meningkatnya beberapa parameter biokimia hati yang dapat dilihat di darah seperti aminotransferase (transaminase), alkaline fosfatase, serum protein, dan bilirubin. Enzim yang paling sering berkaitan dengan kerusakan sel hepar adalah aminotransferase. Kerusakan sel-sel parenkim hepar akan meningkatkan kadar *Alanine Aminotransferase* (ALT)/ Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT) dan *Aspartat aminotransferase* (AST)/ Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) dalam plasma. ALT lebih spesifik dibanding AST. AST lebih banyak dalam miokardium daripada di sel hepar, juga AST ada dalam otot lurik, ginjal, dan otak (Bastiansyah, 2012 : 54).

Tanaman sukun (bread fruit) memiliki nama ilmiah *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg yang bersinonim dengan *Artocarpus communis* Forst dan *Artocarpus incisa* Linn yang termasuk keluarga Moraceae dan kelas Magnoliopsida.

Daun sukun mengandung senyawa kimia yang berkhasiat, seperti flavonoid, fitosterol, polifenol, riboflavin. Senyawa turunan flavonoidnya adalah artoindonesianin dan quersetin. Tanaman sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) mengandung senyawa, alkaloid, flavonoid, tannin, kuersetin, dan komponen fenol. Senyawa kimia dalam daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) berfungsi sebagai neuralgia, analgesik, antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektif, antikanker, antimikroba, antivirus, antijamur dan juga dapat sebagai insektisida alami (Irwanto, 2014). Penelitian fitokimia menunjukkan bahwa daun tanaman sukun mengandung beberapa zat berkhasiat seperti asam hidrosianat, asetilkolin, kalium, tanin, riboflavin dan sebagainya. Zat-zat tersebut mampu mengatasi peradangan, menurunkan kadar kolesterol, mengobati penyakit hati, inflamasi, jantung, ginjal dan pembuluh darah (Lee *et al.*, 2012).

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini merupakan eksperimental murni *post test control group design* dengan rancangan acak lengkap (RAL). Pada penelitian ini yang akan diamati adalah pengaruh ekstrak daun sukun terhadap perubahan kadar AST dan ALT dan hipertrofi hepar pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi etilen glikol. Pengukuran kadar AST dan ALT darah diperiksa dengan metode *Semi-Auto Chemistry Analyzer* dengan menggunakan alat Caretium NB-201 *Semi-Auto Chemistry Analyzer*. Reagen yang digunakan adalah STANBIO Liqui-UV. Subjek uji yang digunakan berupa ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis folium*) dengan objek uji menggunakan 30 ekor tikus putih jantan kemudian dibagi kedalam 6 kelompok perlakuan..

HASIL DAN PEMBAHASAN

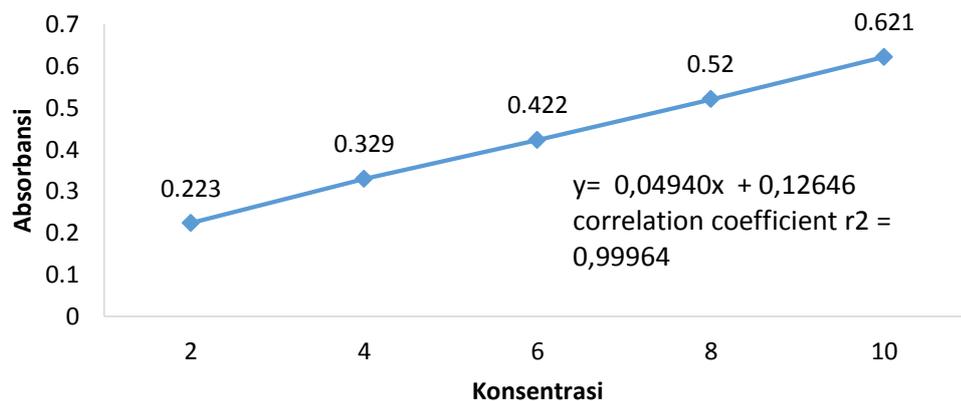
Hasil perhitungan rendemen ekstrak daun sukun

Tabel 1 Hasil Rendemen

Ekstrak	Berat Awal (gram)	Berat Ekstrak Kental (gram)	Rendemen (%)
Ekstrak Daun Sukun	300	54,2	18,06
Ekstrak Daun Sukun Terpurifikasi	10	6,6	66

Hasil maserasi didapatkan ekstrak kental berwarna coklat kehijauan sebanyak 54,2 gram dengan rendemen 18,06%. Angka ini memenuhi persyaratan dari Farmakope Herbal Indonesia yaitu tidak kurang dari 10,9% karena semakin tinggi rendemen semakin besar pula ekstrak yang dihasilkan dari suatu serbuk simplisia (Depkes RI, 2008). Semakin besar rendemen yang dihasilkan, maka semakin efisien perlakuan yang diterapkan dengan tidak mengesampingkan sifat-sifat lain. Berdasarkan hasil rendemen dapat diasumsikan bahwa komponen bioaktif yang terkandung dalam ekstrak daun sukun setelah purifikasi (66%) lebih banyak dibandingkan dengan ekstrak daun sukun sebelum dipurifikasi (18,06%). Hal ini berarti rendemen setelah proses purifikasi dengan pelarut n-heksan mampu menarik senyawa non polar yang ada didalam ekstrak.

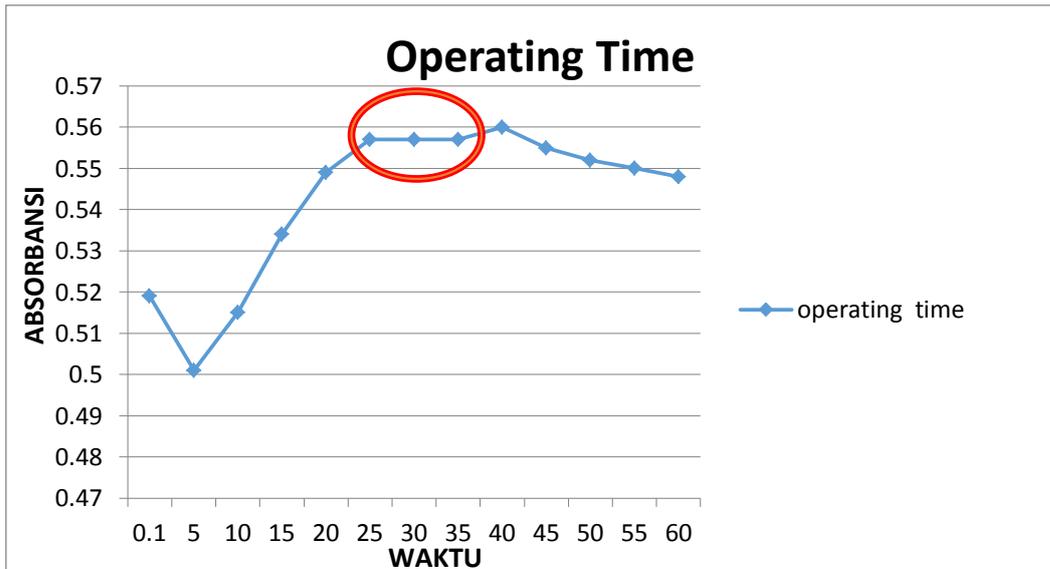
Hasil pengukuran absorbansi kurva baku kuarsetin dibuat menjadi kurva baku yang dapat dilihat pada gambar 1



Gambar 1 Grafik Kurva Baku Kuarsetin

Berdasarkan hasil penentuan kurva baku kuarsetin diperoleh persamaan regresi linier $y = 0,04940x + 0,12646$ (x = kadar flavonoid total dalam $\mu\text{g/ml}$, y = absorbansi) dengan nilai koefisien korelasi $r = 0,99964$. Kurva baku kuarsetin memiliki nilai r yang mendekati angka 1 yang artinya kurva tersebut linier. Hasil persamaan regresi linier tersebut digunakan untuk menghitung kadar flavonoid dari ekstrak etanol daun sukun.

Operating time dilakukan untuk mengetahui waktu pengukuran yang stabil yaitu saat sampel bereaksi sempurna dengan reagen. Hasil dari *operating time* dapat dilihat pada gambar 2



Gambar 2 Operating Time

Berdasarkan gambar diatas dapat diketahui bahwa waktu pengukuran yang stabil terdapat pada menit ke 25-35. Jadi pada penelitian ini operating time yang dipakai yaitu pada menit ke-30. Hasil penelitian ini diperoleh kadar flavonoid total ekstrak etanol daun sukun yang dapat dilihat pada tabel 3

Tabel 2 Kadar Flavonoid Total (mg/g ekstrak) pada Ekstrak Etanol Daun Sukun

Sampel ID	Absorbansi (y)	Faktor Pengenceran (Fp)	Kandungan Flavonoid Total (mg/g ekstrak)	Rata-rata Kadar Flavonid (mg/g ekstrak)
n-heksan	0,248	-	2,46	2,43
n-heksan 2	0,247	-	2,44	
n-heksan 3	0,245	-	2,39	
Etanol terpurifikasi	0,541	100 kali	41,95	41,75
Etanol 2 terpurifikasi	0,539	100 kali	41,75	
Etanol 3 terpurifikasi	0,537	100 kali	41,55	

Tabel 3 menunjukkan bahwa kadar flavonoid total pada etanol lebih besar dibandingkan dengan n-heksan. Hal ini disebabkan karena pembuatan ekstraksi dilakukan dengan purifikasi dengan pelarut n-heksan agar menghasilkan ekstrak yang kaya dengan zat bioaktifnya. Purifikasi senyawa aktif seringkali terganggu dengan adanya senyawa pigmen. Klorofil merupakan senyawa pigmen pengganggu pada bagian tanaman yang berwarna hijau, seperti pada daun sukun. Hal ini sesuai dengan penelitian Pramono dan Puspitasari (2018) yang menunjukkan kandungan

flavonoid total ekstrak propolis kasar sebesar $1,23 \pm 0,37$ %b/b sedangkan purifikasi ekstrak etanol propolis menghasilkan kadar flavonoid total $11,78 \pm 1,30$ %b/b. Hasil uji menunjukkan terdapat perbedaan bermakna (nilai signifikansi 0,048) antara kadar rata-rata flavonoid total sebelum dan sesudah dilakukan purifikasi. Hal ini juga dibuktikan dalam penelitian ini bahwa kandungan flavonoid total yang lebih besar pada ekstrak daun sukun lapisan etanol sebesar 41,75 mg/g ekstrak sedangkan pada ekstrak daun sukun lapisan n-heksan sebesar 2,43 mg/g ekstrak.

Tabel 3 Kadar AST dan ALT

Kelompok	Rerata Kadar AST \pm SD (74-143 U/L)	Rerata Kadar ALT (18-45 U/L)
Normal	126.92 \pm 30,960	47.64 \pm 14,363
Induksi	152.72 \pm 27,620	49.26 \pm 6,644
Positif	133.02 \pm 29,162	49.3 \pm 9,524
EDS 100 mg/kg BB	167.2 \pm 35,450	63.2 \pm 11,702
EDS 200 mg/kg BB	153.08 \pm 27,583	62.06 \pm 5,689
EDS 400 mg/kg BB	136.38 \pm 35,988	49.24 \pm 11,671

Keterangan :	Aqua
Normal	
Induksi	EG 0,75% v/v
Positif	EDS 400 mg/kg BB
EDS 100 mg/kg BB	EG 0,75% v/v + EDS 100 mg/kg BB
EDS 200 mg/kg BB	EG 0,75% v/v + EDS 200 mg/kg BB
EDS 400 mg/kg BB	EG 0,75% v/v + EDS 400 mg/kg BB

Pada hasil tersebut dapat dilihat bahwa rata-rata kadar AST dan ALT pada kelompok perlakuan normal dengan kelompok positif (pemberian EDS 400 mg/kg BB) tidak jauh berbeda, hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sukun dan kelompok normal (aquadest) memiliki rerata kadar yang tidak jauh berbeda tetapi menunjukkan peningkatan kadar AST dan ALT yakni diatas nilai normal. Peningkatan kadar AST dan ALT pada kelompok normal dan kelompok positif bukan disebabkan karena adanya induksi senyawa ekstrak daun sukun yang menyebabkan hepatotoksik, karena menurut Oktavia (2015) ekstrak daun sukun dengan dosis 500 mg/kg BB memiliki efek hepatoprotektor, hal ini terjadi karena terjadinya peningkatan efek hepatoprotektor seiring dengan meningkatnya dosis ekstrak. Jadi dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak daun sukun maka semakin tinggi efek hepatoprotektornya, sedangkan semakin rendah dosis maka akan menimbulkan efek hepatotoksik ditandai dengan meningkatnya kadar AST dan ALT. Peningkatan kadar AST dan ALT pada kelompok normal dan kelompok positif ini disebabkan karena

kelainan non hepatic atau kelainan hati yang didominasi kerusakan mitokondria. Hal ini terjadi karena AST berada dalam sitosol dan mitokondria. Selain di hati, AST terdapat juga di jantung, otot rangka, otak dan ginjal (Sadikin, 2002). AST dan ALT sebagian kecil juga diproduksi oleh sel otot, jantung, pankreas, dan ginjal. Itu sebabnya, jika sel-sel otot mengalami kerusakan, kadar kedua enzim ini pun meningkat. Rusaknya sel-sel otot bisa disebabkan oleh banyak hal, misalnya aktivitas fisik yang berat, luka, atau trauma. Ketika kita mendapat injeksi intra muskular (suntik lewat jaringan otot), sel-sel otot pun bisa mengalami sedikit kerusakan dan meningkatkan kadar enzim transaminase ini (Wibowo *et al*, 2008). Pada penelitian ini pengambilan sampel darah dilakukan via jantung yang mengakibatkan kerusakan sel otot jantung sehingga kadar AST dan ALT dapat mengalami peningkatan. Peningkatan kadar AST dan ALT pada kelompok normal dan positif tidak disebabkan karena efek dari ekstrak daun sukun yang hepatotoksik tetapi karena adanya kerusakan sel otot jantung akibat pengambilan sampel darah.

Tabel 4 Hipertrofi

Kelompok	Rerata Perhitungan Hipertrofi \pm SD
Normal	1,614 \pm 0,083
Induksi	1,134 \pm 0,469
Positif	1,972 \pm 0,288
EDS 100 mg/kg BB	1,276 \pm 0,192
EDS 200 mg/kg BB	1,428 \pm 0,216
EDS 400 mg/kg BB	1,720 \pm 0,230
Keterangan :	
Normal	Aqua
Induksi	EG 0,75% v/v
Positif	EDS 400 mg/kgBB
EDS 100 mg/kg BB	EG 0,75% v/v + EDS 100 mg/kg BB
EDS 200 mg/kg BB	EG 0,75% v/v + EDS 200 mg/kg BB
EDS 400 mg/kg BB	EG 0,75% v/v + EDS 400 mg/kg BB

Berdasarkan data hasil pengukuran hipertrofi dari semua kelompok perlakuan hewan uji memiliki rerata persentasi $> 5\%$. Jika berat masa hati $>5\%$ maka dapat dikatakan bahwa organ hati mengalami inflamasi (Martins & Neuhaus, 2007). Jadi dapat disimpulkan bahwa semua kelompok perlakuan hewan uji tidak mengalami inflamasi ($<5\%$) setelah pemberian ekstrak daun sukun dan pemberian daun sukun

ini juga tidak bersifat hepatotoksik dengan terjadinya inflamasi pada hepar hewan uji.

Tabel 5 Hasil Uji LSD (*Least Significant Difference*) Hipertrofi

(I) kelompok	(J) kelompok	Sig.	Keterangan
Normal	Induksi	0,000	berbeda signifikan
	100 mg/kg BB	0,082	berbeda tidak signifikan
	200 mg/kg BB	0,001	berbeda signifikan
	400 mg/kg BB	0,000	berbeda signifikan
	Positif	0,000	berbeda signifikan
induksi	Normal	0,000	berbeda signifikan
	100 mg/kg BB	0,000	berbeda signifikan
	200 mg/kg BB	0,026	berbeda signifikan
	400 mg/kg BB	0,187	berbeda tidak signifikan
	Positif	0,000	berbeda signifikan
100 mg/kg BB	Normal	0,082	berbedan tidak signifikan
	Induksi	0,000	berbeda signifikan
	200 mg/kg BB	0,063	berbeda tidak signifikan
	400 mg/kg BB	0,000	berbeda signifikan
	Positif	0,000	berbeda signifikan
200 mg/kg BB	Normal	0,001	berbeda signifikan
	Induksi	0,026	berbeda signifikan
	100 mg/kg BB	0,063	berbeda tidak signifikan
	400 mg/kg BB	0,001	berbeda signifikan
	Positif	0,000	berbeda signifikan
400 mg/kg BB	Normal	0,000	berbeda signifikan
	Induksi	0,187	berbeda tidak signifikan
	100 mg/kg BB	0,000	berbeda signifikan
	200 mg/kg BB	0,001	berbeda signifikan
	Positif	0,004	berbeda signifikan
Positif	Normal	0,000	berbeda signifikan
	Induksi	0,000	berbeda signifikan
	100 mg/kg BB	0,000	berbeda signifikan
	200 mg/kg BB	0,000	berbeda signifikan
	400 mg/kg BB	0,004	berbeda signifikan

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan : p<0,05 (berbeda signifikan),
p>0,05 (berbeda tidak signifikan)

Kelompok Normal: Aquadest

Kelompok Induksi: Etilen glikol 0,75% v/v

Positif : Ekstrak Daun Sukun 400 mg/kg BB

Perlakuan (1) : Etilen Glikol 0,75% + EDS dosis 100mg/kgBB

Perlakuan (2) : Etilen Glikol 0,75% + EDS dosis 200mg/kgBB

Perlakuan (3) : Etilen Glikol 0,75% + EDS dosis 400mg/kgBB

Berdasarkan data diatas dapat dikatakan bahwa antar kelompok perlakuan tersebut memiliki nilai (p<0,05) yang berarti antar kelompok perlakuan berbeda signifikan. Hal ini terjadi bukan disebabkan karena adanya hipertrofi akibat

pemberian dari ekstrak daun sukun pada hewan uji. Menurut Raflizar (2010) bertambahnya umur tikus putih galur wistar sebanding dengan meningkatnya berat organ (hati, ginjal, paru,paru dan limfa). Jadi dapat disimpulkan bahwa beberapa kelompok memiliki nilai ($p < 0,05$) tidak menggambarkan adanya kejadian hipertrofi yang disebabkan oleh efek hepatotoksik ekstrak daun sukun, tetapi antar kelompok yang berbeda signifikan tersebut disebabkan karena berat organ hepar pada hewan uji yang semakin bertambah sebanding dengan umur hewan uji.

SIMPULAN

1. Ekstrak daun sukun tidak memberikan berpengaruh ($p > 0,05$) terhadap peningkatan kadar AST dan ALT pada tikus putih jantan galur wistar
2. Ekstrak daun sukun tidak berpengaruh terhadap kejadian hipertrofi pada hepar tikus putih jantan galur wistar.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pemberian dosis dari ekstrak etanol daun sukun agar dapat memberikan efek hepatotoksik yang optimal.
2. Perlu dilakukan pengamatan dan pengukuran parameter kerusakan hepar yang lainnya seperti mengenai gambaran hispatologi terhadap hepar yang telah mengalami kerusakan untuk aktivitas ekstrak dalam meregenerasi sel-sel hepar.

DAFTAR PUSTAKA

- Bastiansyah, Eko. (2012). *Panduan Lengkap Membaca Hasil Tes Kesehatan*. Penebar Plus;Jakarta.
- Departemen Kesehatan. (2008). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat* :Jakarta.
- Lee, MK., S.R. Choi, J. Lee, Y.H. Choi, J.H. Lee, K.U. Park, S.H. Kwon, danK.Seo. (2012). *Quality Characterictics and Antidiabetic Effect of Yacon Vinegar*.JKorean Soc Food SciNutr. Vol 41 (1): 79-86.
- Martins PNA, Neuhaus P. (2007).*Surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in the rat. Liver International*. 27(3): 92-384.

- Oktavia, S., Pebriandini, C.W., Ariffin, H. (2015). *Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Daun Sukun (Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg) terhadap Kerusakan Hati yang Diinduksi CCl4*. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang.
- Raflizar. (2008). *Status Gizi dan Fungsi Hati Mencit (Galur CBS-Swiss) dan Tikus Putih (Galur Wistar) di Laboratorium Hewan Percobaan PUSLITBANG Biomedis dan Farmasi*. Media Litbang Kesehatan Volume XX No 1
- Sadikin M. (2002). *Biokimia Enzim*. Jakarta : Penerbit Widya Medika Jakarta.
- Puspitasari, A.D., Pramono, S. (2018). *Perbandingan Metode Pembuatan Ekstrak Terpurifikasi Bee Propolis Dari Lebah Madu (Apis Mellifera) Berdasarkan Kadar Flavonoid Total Dihitung Sebagai Rutin*. Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Wibowo AW, L Maslachah & R. Bijanti. (2008). Pengaruh Pemberian Perasan Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap Kadar SGOT dan SGPT Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Veterineria Medika Universitas Airlangga* Vol. 1: 1- 5.
- World Health Organization (WHO). (2015). *Global Tuberculosis Report*. Switzerland.