

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH MANGGIS DAN
DAUN PEPAYA TERHADAP KADAR BILIRUBIN PADA TIKUS
PUTIH YANG DIINDUKSI ISONIAZID DAN RIFAMPISIN**
**EFFECT OF ETHANOL EXTRACT MANGOSTEEN PEEL AND
PAPAYA LEAF AGAINST BILIRUBIN LEVELS IN ISONIAZID AND
RIFAMPICIN INDUCED RATS**

Meta Kartika Untari, Yane Dila Keswara, dan Nur Aini Dewi Purnamasari

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
email : meta.kartika@yahoo.com

ABSTRAK

Penyakit Tuberkulosis (TBC) merupakan suatu penyakit dengan prevalensi sangat tinggi di Indonesia. Uji klinik obat isoniazid dan rifampisin telah diketahui paling aktif dalam memberantas tuberkulosis pada paru. Efek samping yang dapat ditimbulkan akibat pemberian OAT (obat anti tuberkulosis) salah satunya adalah gangguan fungsi hati yang ditandai dengan peningkatan kadar bilirubin serum.

Penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas penurunan kadar bilirubin serum pada tikus putih yang diinduksi isoniazid dan rifampisin setelah pemberian kombinasi ekstrak etanol kulit buah manggis dan daun pepaya. Metode pengukuran kadar bilirubin serum menggunakan alat spektrofotometer, kadar bilirubin dinyatakan dengan mg/dl.

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan metode Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa terdapat beda nyata antara kelompok perlakuan ($p < 0,05$), sedangkan antara waktu pengukuran menunjukkan tidak ada beda secara signifikan. Kombinasi ekstrak etanol daun pepaya dosis 120 mg/200 g BB tikus dan ekstrak etanol kulit buah manggis dosis 160 mg/200 g BB tikus paling efektif dari semua kelompok perlakuan dalam menurunkan kadar bilirubin serum tikus yang diinduksi isoniazid dan rifampisin.

Kata kunci : ekstrak, kadar bilirubin, daun pepaya, kulit buah manggis

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a disease with a very high prevalence in Indonesia. Clinical trials of drugs isoniazid and rifampicin have known most active in combating tuberculosis in the lungs. Side effects caused by administration of OAD (anti-tuberculosis drugs) one of them is a liver function disorders characterized by elevated levels of serum bilirubin.

This study aimed to determine the activity of a decrease in serum bilirubin levels in rats induced after administration of isoniazid and rifampin combination of ethanol extract of mangosteen peel and papaya leaf. Serum bilirubin measurement method using a spectrophotometer, the bilirubin level is expressed in mg / dl.

Data were analyzed using Kruskal-Wallis method shows that there was a significant difference between the treatment groups ($p < 0.05$), while between the time measurements showed no significant difference. A combination of ethanol extract of papaya dose of 120 mg / 200 g BW rat, and the ethanol extract of mangosteen peel dose of 160 mg / 200 g rat BW the most effective of all treatment groups in lowering levels of bilirubin in isoniazid and rifampicin induced rat.

Keywords: extracts, bilirubin, papaya leaf, mangosteen peel

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan suatu penyakit dengan prevalensi sangat tinggi di Indonesia. Laporan WHO pada *Global Tuberculosis Report WHO* tahun 2013 menyebutkan Indonesia berada pada peringkat kesembilan dengan insidensi 185 kasus per 100.000 penduduk dan peringkat ketiga dalam regional asia-tenggara dengan jumlah kasus sebanyak 82.799 kasus baru.

Terapi pengobatan tuberkulosis meliputi isoniazid, pirazinamid, rifampisin, ethambutol dan streptomisin (Katzung 2004). Pemberian antibakteri anti tuberkulosis secara gabungan 3 atau 4 macam obat digunakan sebagai pengobatan dan mencegah resistensi (Sulaiman *et al.* 1997). Uji klinik obat isoniazid dan rifampisin telah diketahui paling aktif dalam memberantas tuberkulosis pada paru, karena efek bakteriosida aktif (Sulaiman *et al.* 1997). Efek samping yang dapat ditimbulkan akibat pemberian OAT (obat anti tuberkulosis) salah satunya adalah gangguan fungsi hati, dari yang ringan sampai berat berupa nekrosis jaringan hati (Arsyad 1989).

Isoniazid dapat menyebabkan ikterus dan kerusakan hati yang fatal akibat terjadinya nekrosis multilobuler. Penggunaan obat ini pada pasien TBC dengan komorbid kelainan fungsi hati akan menyebabkan bertambah parahnya kerusakan hati. Isoniazid dimetabolisme melalui asetilasi menjadi asetilisoniazid, kemudian dihidrolisis menjadi asetilhidrazin. Mekanisme lebih lanjut dari asetilhidrazin oleh sistem oksidase fungsi campuran membebaskan

metabolit reaktif yang berikatan secara kovalen dengan makromolekul hepatic, sehingga menyebabkan nekrosis hepatic (Harison 1999).

Efek hepatotoksik menjadi lebih berat apabila isoniazid dan rifampisin dikombinasi, hal ini disebabkan karena rifampisin mempunyai efek perangsang enzim *mikrosom oksidase*, sehingga bila digabung dengan isoniazid akan menyebabkan sifat hepatotoksitas isoniazid bertambah berat (Sulaiman *et al.* 1997). Penelitian mengenai efek samping penggunaan OAT (Obat Anti Tuberkulosis) terhadap kerusakan hati telah banyak dilakukan, salah satunya penelitian yang dilakukan oleh Ravinder Pal *et al.* (2006) menunjukkan bahwa isoniazid dan rifampisin yang diinduksikan pada tikus dengan dosis 50 mg/kg selama 28 hari menyebabkan terjadinya kerusakan hati. Penelitian Adhvaryu *et al.* (2007) menunjukkan bahwa isoniazid dan rifampisin yang diinduksikan pada babi dengan dosis 50 mg/kg dan rifampisin 100 mg/kg selama 21 hari menyebabkan terjadinya kerusakan hati. Terapi TBC menggunakan obat antituberkulosis biasanya dilakukan dalam jangka waktu yang lama sehingga akan memperbesar terjadinya kerusakan hati. Efek samping penggunaan obat antituberkulosis yang berbahaya tersebut dapat dikurangi dengan mencari alternatif pengobatan sehingga ekstrak bahan alam diharapkan dapat menjadi solusi terhadap masalah tersebut.

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat antihepatotoksik adalah kulit manggis dan daun pepaya.

Daun pepaya dapat digunakan sebagai obat kerusakan hati (Heming 2008). Flavonoid dalam daun pepaya dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor (Robinson 2007).

Ekstrak etanol 70% daun pepaya berefek mencegah kerusakan hepar dan mengurangi nekrosis hati, menurunkan aktivitas enzim ALT dan AST, dan menurunkan kadar bilirubin serum tikus putih yang diinduksi isoniazid dan rifampisin (Yunita 2009, Santi 2009, Ruwit 2009). Salah satu manfaat dari kulit buah manggis adalah *antioksidan* dan *antiinflamasi*. Efek antioksidan dan antiinflamasi inilah yang kemudian berpotensi menjadi *hepatoprotektor*. Penelitian yang dilakukan Susanto *et al.* (2013) menyimpulkan bahwa ekstrak etanol 40% kulit manggis mempunyai efek terhadap aktivitas ALT dan AST secara bermakna dengan dosis terbaik 80 mg/200 g BB.

Parameter kerusakan hati diamati dengan cara mengukur kadar serum bilirubin, nilai ALT dan AST. Bilirubin merupakan pigmen yang larut lemak dan berasal dari pemecahan enzimatis gugus haem dari berbagai hemoprotein seluruh tubuh. Kadar bilirubin serum sebagai hasil akhir antara produksi bilirubin dengan kemampuan hati untuk mengeluarkan bilirubin tersebut. Kenaikan kadar bilirubin terkonjugasi ditunjukkan melalui kelainan hati dan merupakan petunjuk kelainan hati ringan. (Soemohardjo *et al*/1983).

Ekstrak etanol 70% kulit manggis dan daun pepaya dengan dosis tunggal dapat mengurangi kerusakan hati akibat pemakaian OAT. Kombinasi kedua

ekstrak dapat digunakan untuk mengetahui efektifitas dan dosis kombinasi yang paling efektif dalam mengurangi kerusakan hati tikus putih yang diinduksi isoniazid dan rifampisin, yang ditunjukkan dengan penurunan kadar bilirubin serum.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kombinasi ekstrak etanol kulit manggis dan daun pepaya dalam menurunkan kadar bilirubin serum pada tikus putih galur wistar yang diinduksi isoniazid dan rifampisin.

METODE PENELITIAN

Bahan

Kulit manggis, daun pepaya, hewan uji tikus putih jantan usia 2-2,5 bulan dengan berat badan antara 80-150 g, pelarut etanol 70%, kombinasi antara isoniazid dan rifampisin, metichol[®] yang diperoleh dari Apotek, Global[®] MS Bilirubin Auto Direct (REF 3174R80).

Alat

Ekstraksi dengan alat soxhlet yaitu refluks, papan uap, kantong kertas saring, blender, flakon dan pisau. Alat untuk perlakuan hewan uji yaitu kandang tikus, timbangan tikus, dan jarum oral. Peralatan yang digunakan untuk pengambilan darah dan pengumpulan serum yaitu pipa kapiler, mikrosentrifuge, dan tabung reaksi. Peralatan yang digunakan untuk penentuan kadar bilirubin serum darah tikus yaitu sentrifuge, tabung reaksi, fotometer, klinipet, yellow tip dan spektrofotometer Stardust.

Jalannya Penelitian

Pembuatan ekstrak etanol 70% kulit manggis dan daun pepaya

Serbuk kulit manggis dan serbuk pepaya yang sudah jadi ditimbang sebanyak 100 gram kemudian dibungkus dalam kertas saring. Alat soxhlet dirangkai dan dimasukkan serbuk yang dibungkus tadi ke dalam alat soxhlet, kemudian ditambah etanol 70% sampai satu setengah sirkulasi yang membutuhkan 200 ml. Proses penyarian dimulai dengan pemanasan sehingga terjadi sirkulasi yang berkesimbangan sampai cairan penyari menjadi jernih, dibutuhkan waktu 3-4 hari. Ekstrak yang didapat dipekatkan dalam *rotary evaporator* dengan suhu 60°C sampai didapat ekstrak kental. Ekstrak kental ditimbang sesuai dengan dosis yang diharapkan kemudian dilarutkan dengan larutan CMC 0,5%.

Penentuan dosis sediaan

Dosis Isoniazid (INH) ditentukan berdasarkan penelitian terdahulu (Pal 2006), yaitu dosis INH yang digunakan pada penelitian ini adalah 10mg/200g BB manusia. Dosis Rifampisin ditentukan berdasarkan penelitian terdahulu (Pal 2006) yaitu dosis 10mg/200 g BB manusia. Dosis methicol yang digunakan pada manusia adalah 1 tablet 250 mg untuk 1 kali minum dengan pemberian 1-3 kali sehari. Maka dosis sekali pemberian untuk tikus 200 gram adalah 4,5mg/200g berat badan tikus.

Dosis ekstrak etanol 70% kulit manggis yang paling baik yaitu dosis penelitian yang dilakukan oleh Susanto (2013) yaitu 160 mg/200 g BB. Dosis etanol 70% daun pepaya yang paling

baik dalam penelitian yang dilakukan oleh Ruwit (2009) yaitu 120mg/200g BB.

Dosis ekstrak etanol 70% kulit manggis dan daun pepaya yang digunakan dosis tunggal ekstrak etanol 70% kulit manggis 160mg/200g BB; ekstrak etanol 70% daun pepaya 120mg/200g BB; dosis kombinasi ekstrak etanol 70% daun pepaya 120 mg/200 g BB dan kulit manggis 160 mg/200 g BB.

Persiapan dan pengelompokan hewan uji

Hewan uji dikelompokkan menjadi enam kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus jantan, satu hari sebelumnya tikus dipuasakan. Sebelum perlakuan (hari ke-0) setiap ekor tikus di ambil darahnya pada vena optalmikus untuk diukur kadar bilirubin serum.

Hewan uji sebanyak 30 ekor yang dikelompokkan menjadi enam kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus jantan, satu hari sebelumnya tikus dipuasakan. Kelompok K1 (kontrol normal) tanpa perlakuan yaitu tanpa ada perlakuan pada setiap tikus, tikus hanya diberi makan dan minum biasa. Kelompok K2 (kontrol negatif) yang diberikan suspensi INH-Rifampisin, dengan dosis INH 10mg/200g BB tikus dan rifampisin 10mg/200g BB tikus. Kelompok K3 (kontrol positif) yaitu kelompok yang diberikan suspensi INH-Rifampisin serta obat antihepatotoksik methicol[®]. Kelompok P1, P2, dan P3 diberikan berturut-turut suspensi INH-Rifampisin dan ekstrak etanol 70% daun pepaya 120 mg/200g BB, suspensi INH-Rifampisin dan ekstrak etanol 70% kulit manggis 160 mg/200g BB, suspensi INH-Rifampisin dan campuran dosis ekstrak

etanol 70% daun pepaya 120mg/200g BB dan kulit manggis 160 mg/200 g BB.

Sebelum perlakuan setiap tikus diambil darahnya untuk diukur kadar bilirubin serum (hari ke-0). Parameter kerusakan hati diamati, dengan cara mengukur kadar bilirubin serum. Setiap kelompok diberi perlakuan yang sama sesuai dengan pembagian kelompoknya setiap hari selama 27 hari, kemudian pada hari ke-14, hari ke-21, hari ke-28 diambil darahnya untuk diukur kadar bilirubin serum. Data yang diperoleh dievaluasi secara statistik menggunakan uji anava dua jalan dengan taraf kepercayaan 95%.

Penetapan kadar bilirubin

Darah tikus yang diambil melalui vena optalmikus kemudian disentrifuge dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit agar sel-sel darah mengendap dan terpisah dari plasmanya. Darah dan reagen kerja dicampur dan didiamkan selama satu menit. Ditetapan kadar bilirubin pada spektrofotometer dengan panjang gelombang 340 nm.

Pengujian kadar bilirubin serum pada hewan uji dilakukan secara spektrofotometrik dengan cara mencampur serum darah 25 μ l dengan reagen kerja 1000 μ l diinkubasi selama 5 menit lalu diukur absorbansinya pada

Spektrofotometer dengan panjang gelombang 340 nm, tebal kuvet 1 cm, temperatur 37°C. Reagen bilirubin terdiri dari R1 (NaCl, buffer phospat, *detergent*, dan *stabilizers*) dan R2 (HCl, *detergent* dan *2,4 dichlorophenyl-diazonium salt*). R1 ditambah R2 pada masing-masing-masing reagen tersebut dan direaksikan dengan serum darah.

Kadar bilirubin serum yang dihitung dinyatakan dalam Unit/Liter dan dihitung masing-masing kelompok tikus. Pengujian kadar bilirubin serum pada hewan uji dilakukan secara fotometrik.

Penetapan kadar bilirubin dalam penelitian ini menggunakan pereaksi siap pakai tanpa pengenceran yaitu berupa kemasan yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Analisis Hasil

Sebelum dilakukan uji hipotesis untuk mengetahui apakah ada perbedaan kadar bilirubin data hasil pengukuran dari kadar bilirubin dari kelompok perlakuan di uji normalitasnya. Hal ini perlu dilakukan untuk menentukan apakah uji hipotesis dilakukan dengan metode parametrik atau non parametrik. Kriteria ujinya apabila nilai signifikansi $> 0,05$ maka data terdistribusi normal dan pengujian hipotesisnya dilakukan dengan metode parametrik salah satunya dengan anova dua jalan sedangkan nilai signifikansi $< 0,05$ maka pengujian hipotesisnya dilakukan dengan metode non parametrik yaitu Kruskal-Wallis

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pembuatan ekstrak etanol daun pepaya diperoleh persen rendemen sebesar 37,70 sedangkan ekstrak etanol kulit manggis diperoleh persen rendemen sebesar 55.

Pemeriksaan kadar bilirubin serum tikus percobaan dilakukan agar dapat diketahui seberapa besar kemampuan ekstrak daun pepaya dan kulit manggis dalam menurunkan kadar bilirubin serum tikus percobaan yang diinduksi isoniazid

dan rifampisin. Hasil pemeriksaan menunjukkan adanya kemampuan kombinasi ekstrak daun pepaya dan kulit manggis dalam menurunkan kadar bilirubin serum tikus percobaan sebagaimana yang ditunjukkan dalam tabel 1.

Data hasil penelitian dilakukan uji analisis statistik. Uji normalitas data dilakukan dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*, apabila data terdistribusi secara normal maka dilanjutkan dengan metode parametrik, dan jika data tidak terdistribusi secara normal maka dilanjutkan dengan metode non parametrik. Dari hasil data penelitian perubahan kadar bilirubin serum diperoleh hasil nilai signifikasinya (Asymp.Sig) sebesar 0,001 dan nilai ini lebih kecil dari 0,05 sehingga data dianalisis dengan menggunakan metode non parametrik karena data tidak terdistribusi secara normal.

Analisa dengan menggunakan metode non parametrik diawali dengan uji *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui ada atau tidak adanya beda nyata dari antar kelompok perlakuan dari semua kelompok perlakuan dan antar waktu pengukuran dari semua waktu pengukuran, dilakukan analisis secara terpisah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat beda nyata antara kelompok perlakuan yang ditunjukkan dari nilai signifikansi (Asymp. Sig.) kurang dari 0,05, sedangkan untuk antara waktu pengukuran didapatkan hasil tidak ada beda secara yang ditunjukkan dari nilai signifikansi (Asymp. Sig) yang diperoleh adalah 0,928 dan nilai ini lebih besar dari 0,05 sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa tidak ada beda nyata dari antar waktu pengamatan.

Tabel 1. Rata-rata perubahan kadar bilirubin serum

Kelompok	Rata-Rata Perubahan Kadar Bilirubin Serum (mg/dl)		
	Hari ke 0-14	Hari ke 0-21	Hari ke 0-28
K1	0,034 ± 0,07	0,004 ± 0,08	0,04 ± 0,07
K2	-0,012 ± 0,03	-0,04 ± 0,03	-0,042 ± 0,03
K3	0,018 ± 0,03	0,004 ± 0,06	0,00 ± 0,03
P1	-0,014 ± 0,04	-0,014 ± 0,04	0,00 ± 0,01
P2	-0,016 ± 0,01	-0,01 ± 0,03	-0,006 ± 0,01
P3	0,034 ± 0,07	0,034 ± 0,04	0,038 ± 0,06

Keterangan :

K1 : kontrol normal (tanpa perlakuan)

K2 : kontrol negatif (Isoniazid dan Rifampisin)

K3 : kontrol positif (Isoniazid dan Rifampisin, serta Methicol[®])

P1 : Isoniazid dan rifampisin serta ekstrak daun pepaya dosis 120 mg/200 g BB tikus

P2 : Isoniazid dan rifampisin serta ekstrak kulit manggis dosis 160 mg/200 g BB tikus

P3 : Isoniazid dan rifampisin serta kombinasi ekstrak daun pepaya dosis 120 mg/200 g BB dan ekstrak kulit manggis dosis 160 mg/200 g BB tikus

Hal ini berarti bahwa perlakuan yang diberikan dari antar waktu pengamatan yang berbeda tidak memberikan hasil yang berbeda secara signifikan.

Uji *Mann Whitney* untuk mengetahui lebih lanjut ada atau tidak adanya perbedaan secara nyata antara dua kelompok perlakuan, sehingga dapat mengetahui perbedaan kemampuan diantara masing-masing kelompok tersebut dalam menurunkan kadar bilirubin serum.

Berdasarkan hasil analisis dengan uji *Mann-Whitney*, kelompok P1 (dengan pemberian isoniazid dan rifampisin serta ekstrak daun pepaya dosis 120 mg/200 g BB tikus) bila dibandingkan dengan kelompok P2 hasil yang diperoleh bahwa nilai signifikasinya lebih besar dari 0,05 sedangkan dibandingkan dengan kelompok P3 hasil yang diperoleh bahwa nilai signifikasinya lebih kecil dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan ada beda nyata antar kelompok perlakuan tersebut. Kelompok P2 (dengan pemberian isoniazid dan rifampisin serta ekstrak kulit manggis dosis 160 mg/200 g BB tikus) dibandingkan dengan kelompok P3 memiliki nilai signifikasinya lebih kecil dari 0,05 sehingga ada beda nyata antar kelompok perlakuan tersebut.

Ekstrak kulit manggis memiliki efek *antioksidan* dan *antiinflamasi* yang berpotensi menjadi *hepatoprotektor* dalam menurunkan kadar bilirubin. Penjelasan pada penelitian Jung *et al.* (2006) bahwa senyawa *antioksidan* kulit manggis yang diberikan pada tikus yang diinduksi *7,12-dimethylbenz[Janthracene* (DMBA) diperoleh hasil bahwa dari berbagai

senyawa *xanton* yang terisolasi, *-mangostin* dan *-mangostin* merupakan penghambat paling aktif. Penelitian Chomnawang *et al.* (2007) menyebutkan senyawa *xanton* juga mempunyai potensi sebagai *antiinflamasi* dalam menurunkan produksi TNF-. Senyawa *antosianin* pada kulit manggis juga merupakan senyawa yang potensial memiliki aktivitas *antioksidan* (Supiyanti *et al.*, 2010). Penelitian Susanto *et al.* (2013) menjelaskan mekanisme senyawa *xanton* dan *flavonoid* yang terkandung di ekstrak etanol kulit manggis dalam meminimalisir kerusakan sel hepatosit hepar yaitu dengan menetralkan radikal bebas dan mencegah terjadinya *Mitochondria Permeability Transition* (MPT) dengan cepat (dengan cara penguraian ROS dan meningkatkan aktivitas *antioksidan* endogen tubuh) serta menekan produksi *pro-inflamatori sitokin* yang dalam hal ini mempunyai peranan dalam mekanisme terjadinya kerusakan sel hepatosit hepar (*hepatotoksik*).

Penelitian Mohammed *et al.* (2011) menyebutkan terdapat kandungan fitokimia (alkaloid, flavonoid, saponin, fenolik dan tanin) pada ekstrak air daun pepaya memiliki efek hepatoprotektif terhadap CCl₄ yang dapat menyebabkan lesi pada membran hati. Mekanisme hepatoprotektif dengan mengurangi aktivasi metabolit CCl₄, mencegah perkembangan terbentuknya oksigen reaktif dan berperan sebagai antioksidan dalam menangkap radikal bebas. Hasil penelitian ini kombinasi yang paling efektif dalam menurunkan kadar bilirubin serum adalah kombinasi ekstrak

etanol daun pepaya 120 mg/200 g BB tikus dan ekstrak etanol kulit manggis 160 mg/200 g BB tikus) yaitu dengan nilai mean atau nilai rata-rata sebesar 0,353. Hal tersebut dikarenakan ekstrak kulit manggis dan ekstrak daun pepaya memiliki efek yang sinergik sebagai antioksidan yang membantu memperbaiki kerusakan hati sehingga mampu menurunkan kadar bilirubin serum. Hasil penelitian ini dapat diperkuat dengan penelitian lebih lanjut tentang uji hepatoprotektor dengan parameter hati yang lain seperti kadar ALT, AST dan gambaran histologi terhadap kombinasi ekstrak etanol daun pepaya dan ekstrak etanol kulit manggis.

KESIMPULAN

Kombinasi ekstrak etanol daun pepaya dosis 120 mg/ 200 g BB dan ekstrak etanol kulit manggis dosis 160 mg/ 200 g BB tikus paling efektif dalam menurunkan kadar bilirubin serum tikus putih galur wistar yang diinduksi isoniazid dan rifampisin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Setia Budi atas didanainya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhvaryu MR, Reddy N, Parabia MH. 2007. Effects off our Indian medicinal Herbs on Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide induced hepatic injury and immunosuppression inguinea pigs. *India: Department of Biosciences Veer Narmad South Gujarat University*.
- Arsyad. 1989. Evaluasi Faal Hati pada Penderita Tuberkulosis Paru yang Mendapat Terapi Obat Anti Tuberkulosis. *Cermin Dunia Kedokteran*. No.110. hlm15-18.
- Chomnawang MT, Surassmo S, Nukoolkarn VS, Gritsanapan W. 2007. Effect of *Garcinia mangostana* on inflammation caused by *Propionibacterium acnes*. *Fitoterapia* 78:401–8.
- Goodman dan Gilman. 2007. *Dasar Farmakologi Terapi*. Tim alih bahasa Sekolah Farmasi ITB, alih bahasa; Aisyah C, Elviana E, Syarief WR, Hanif A, Manurung J, editor. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran. Terjemahan dari: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10thed. hlm1252.
- Hariana, A. 2008. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Jakarta. Penerbit Swadaya. hlm 118-124.
- Hembing, W. 2008. *Tumpas Hepatitis dengan Ramuan Herbal*. Jakarta : Penerbit PT Elex Media Komputindo Gramedia.
- Irfianti, Tri Rahma. 2007. Pengaruh Pemberian Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Hepatotoksisitas Karbon Tetraklorida pada Mencit [skripsi]. Surakarta: Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret.
- Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. 2006. Antioxidant xanthones from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J. Agric. Food Chem.* 6:207782.
- Katzung, Bertram G. 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran

- Universitas Airlangga, penerjemah; Jakarta: Salemba Empat. Terjemahan dari: *Basic and Clinical Pharmacology*. 8thed. hlm93.
- Lu, FrankC. 1995. *Toksikologi Dasar (Asas, Organ sasaran, dan penilaian risiko)*. Nugroho E, penerjemah; Jakarta: UI Press. Terjemahan dari: *Basic Toxicology: Fundamentals, targetorgan ,andriskassessment*. hlm 208 – 215
- Mohammed A, Abubakar SA, Sule MS. 2011. Hepatoprotective Effect of Aqueous Leaf Extract of *Carica Papaya* Linn. Against CCl₄-Induced Hepatic Damage in Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 11(2):13-16
- Rendi, Irawan. 2009. Pengaruh Ekstrak Etanol 70% Kulit manggis (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Aktivitas Enzim ALT dan AST Pada Tikus Putih Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid dan Rifampisin. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Ridwan, Dawud K. 2009. Pengaruh Ekstrak Etanol 70% Kulit manggis (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Kadar Bilirubin Serum Pada Tikus yang Diinduksi Isoniazid dan Rifampisin. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi*. Jakarta : ECG Penerbit Buku Kedokteran. 7thed. hlm 664-673.
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Bandung: Penerbit ITB.. hlm191-193.
- Ruwit, Yulihana. 2009. Pengaruh Ekstrak Etanol 70% Daun pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Bilirubin Serum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Isoniazid dan Rifampisin. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Santi. 2009. Pengaruh Ekstrak Etanol 70% Daun pepaya (*Carica Papaya* L.) Terhadap Aktivitas Enzim ALT dan AST Pada Tikus Putih Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid dan Rifampisin. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Soemohardjo S, Soeleiman BH, Widjaja A, Muljanto. 1983. *Tes Faal Hati (Dasar-dasar Teoritik dan Pemakaian dalam Klinik)*. Bandung: Penerbit Alumni. Hlm 3, 15-17.
- Sulaiman A, Daldiyono, Akbar N, Rani. 1997. *Gastroenterologi Hepatologi*. Jakarta: Sagung Seto. hlm 241-243.
- Susanto M, Zulfian, Kurniawan B, Tjiptaningrum A. 2013. Efek Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang Diekstraksi Etanol 40% Terhadap Aktivitas Ast dan Alt Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi *Isoniazid*. ISSN 2337-3776
- Wijayakusuma H. 2007. *Penyembuhan Dengan Mengkudu (Morinda Citrifolia L.)*. Jakarta: Penerbit Sarana Pustaka Prima. hlm 12-