

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL HERBA SEMBUKAN (*Paederia scandens*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM ALANINE TRANSAMINASE (ALT) DAN ASPARTATE TRANSAMINASE (AST) PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Nadroh Br Sitepu¹ dan Masrah²

^{1,2} Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Medan, Jl. Airlangga No. 20 Medan, Indonesia,
Email: nadroh1980@gmail.com

Diterima 2 Desember 2017, disetujui untuk publikasi 28 Januari 2018

Abstrak Penggunaan herba sembukun sebagai obat sebagian besar hanya berdasarkan bukti empiris. Sedangkan bukti ilmiahnya masih sangat terbatas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol herba sembukun terhadap aktivitas enzim alanine transaminase (ALT) dan aspartate transaminase (AST). Metode penelitian terdiri dari: Proses ekstraksi herba sembukun dengan metode maserasi, skrining fitokimia dan perlakuan terhadap hewan uji yang dibagi atas 6 kelompok, kelompok 1: normal; kelompok 2: kontrol negatif; kelompok 3: kontrol positif; kelompok 4: hewan uji diberikan ekstrak etanol herba sembukun (EEHS) dosis 300 mg/kg bb; kelompok 5: EEHS dosis 450 mg/kg bb; dan kelompok 6: EEHS dosis 600 mg/kg bb. Diikuti pemberian parasetamol dosis tunggal 1 g/kg bb 6 jam setelah pemberian ekstrak pada hari ke-10 pada kelompok 2, 3, 4, 5 dan 6. Hasil skrining fitokimia menunjukkan herba sembukun mengandung senyawa alkaloid, flavonoida, tanin, triterpenoida/steroida dan glikosida. Berdasarkan pemeriksaan ALT dan AST EEHS dosis 300, 450 dan 600 mg/kg bb dapat menghambat peningkatan aktivitas ALT dan AST secara signifikan ($p < 0,05$) yaitu ALT 71,97 IU/L dan AST 466,27 IU/L; ALT 76,00 IU/L dan AST 447,50 IU/L; dan ALT 41,20 IU/L dan AST 394,30 IU/L jika dibandingkan dengan kontrol negatif ALT 2139,70 IU/L dan AST 1425,00 IU/L. Kesimpulan bahwa ekstrak etanol herba sembukun mampu menurunkan kadar ALT dan AST mencit jantan yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci:
Herba sembukun
Paederia scandens,
ALT, AST

Pendahuluan

Fungsi hati sebagai pusat metabolisme obat menyebabkan hati paling berisiko mengalami toksisitas. Berdasarkan laporan FDA di Amerika Serikat, terdapat lebih dari 900 jenis obat, toksin dan sediaan herbal yang berpotensi mencederai hati dan 20-40% kasus gagal hati disebabkan oleh obat (Nirmala et al., 2012). Penyakit hati yang diinduksi obat dapat bersifat intrinsik dan idiosinkratik. Reaksi intrinsik terjadi jika obat atau metabolitnya yang merusak hati dapat diprediksi, dapat direproduksi dan bergantung pada dosis,

sedangkan reaksi idiosinkratik tidak dapat diprediksi dan tidak dapat direproduksi, serta memiliki angka kejadian yang rendah terhadap individu yang menggunakan obat. Reaksi idiosinkratik dapat berasal dari idiosinkrasi metabolik atau reaksi imunoalergi (Lewis, 2008).

Efek toksik yang dapat merusak hati dapat berasal dari senyawa induk obat maupun hasil metabolismenya. Parasetamol merupakan contoh obat yang mampu menginduksi kerusakan hati akibat metabolitnya. Enzim sitokrom P450 memetabolisme parasetamol dan

menghasilkan metabolit *N-acetyl-p-benzo quinoneimine* (NAPQI) yang bersifat elektrofilik dan toksik dengan menyebabkan penurunan kadar glutathion yang berfungsi mengkonjugasi metabolit toksik. Kekurangan glutathion akan mendorong ikatan NAPQI dengan protein hepatosit. Selain itu reaksi oksidatif sitokrom P450 juga meningkatkan jumlah radikal bebas yang akan mengganggu keseimbangan ion kalsium dan cairan di sitosol serta depresi fungsi mitokondria, sehingga berakhir dengan kematian hepatosit atau nekrosis sel hati (Kavalci, 2009). Kerusakan yang terjadi pada hati dapat disebabkan senyawa yang bersifat hepatotoksik. Untuk memperbaiki dan mengobati kerusakan hati, dapat menggunakan hepatoprotektor. Sampai saat ini belum ada obat yang efektif sebagai hepatoprotektor, meskipun beberapa tanaman obat yang kini dipasarkan di Indonesia telah diakui sebagai hepatoprotektor, seperti Hepasil® dari Kalbe Farma, Hepacomb® dari Sidomuncul, dan Hepagard® dari Phapros (Hartono, 2005).

Keanekaragaman hayati Indonesia sangat berpotensi dalam penemuan senyawa baru yang berkhasiat sebagai hepatoprotektor, salah satunya adalah herba sembukun. Tumbuhan ini sering digunakan oleh masyarakat sebagai campuran masakan yang menambah cita rasa dan digunakan juga sebagai lalapan. Penggunaan herba sembukun sebagai obat sebagian besar hanya berdasarkan bukti empiris (Heyne, 1987). Sedangkan bukti ilmiahnya masih sangat terbatas. Maka pada penelitian ini digunakan herba sembukun untuk melihat pengaruhnya terhadap enzim alanine transaminase (ALT) dan aspartate transaminase (AST) pada hati mencit.

Metode Penelitian

Sebelum dilaksanakannya penelitian dilakukan terlebih dahulu studi etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Medan terkait hal-hal yang akan dilakukan dalam penelitian ini.

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah: alat-alat bedah dilakukan pembedahan mencit di Laboratorium Farmakologi Poltekkes Kemenkes Medan, alat-alat gelas laboratorium, aluminium foil, blender, cawan porselin, desikator, lemari pengering, microtube, neraca analitik, oral sonde, penangas air, penjepit tabung, rak tabung reaksi, rotary evaporator, sentrifugator, spektrofotometer UV, spuit injeksi, tabung reaksi, timbangan hewan. Pemeriksaan kadar ALT dan AST dilakukan di Laboratorium Kesehatan Sumatera Utara.

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah: sampel herba sembukun, mencit jantan dengan berat 20 g – 25 g, aquades, α -naftol, asam nitrat pekat, asam asetat anhidrida, asam sulfat pekat, etanol 96% (maserasi), merkuri (II) klorida, kalium iodida, iodium, bismut (III) nitrat, asam klorida pekat, timbal (II) asetat, besi (III) klorida, isopropanol, kloroform, metanol, *n*-heksana, parasetamol, Na CMC 0,5%; reagen kit ALT Dyasis®, reagen kit AST Dyasis®, katekin, serbuk seng.

Sebelum diekstraksi terlebih dahulu dilakukan identifikasi tumbuhan di Herbarium Medanense (MEDA) Fakultas MIPA, Universitas Sumatera Utara.

Sebanyak 5 kg herba simplisia sembukun segar dibersihkan dari kotoran kemudian dikeringkan dengan menggunakan lemari pengering. Pembuatan ekstrak etanol herba sembukun dilakukan secara maserasi dengan pelarut etanol 96%. Sebanyak 1000 g serbuk simplisia herba sembukun dimasukkan ke dalam wadah kaca terlindung dari cahaya, ditambahkan etanol 96% sebanyak 4 L, tutup, biarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil

sering diaduk, serkai, peras, cuci ampas dengan cairan penyari secukupnya hingga diperoleh ekstrak cair. Hasil yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai sebagian besar pelarutnya menguap dan dilanjutkan proses penguapan di atas penangas air sampai diperoleh ekstrak kental (Ditjen POM, 2000).

Skrining fitokimia dilakukan terhadap ekstrak etanol herba sembukan meliputi pemeriksaan senyawa golongan alkaloid, flavonoid, glikosida, glikosida antrakinon, saponin (Depkes, 1995); tanin, dan triterpenoid/steroid (Farnsworth, 1966).

Sebanyak 0,5 g ekstrak etanol ditambahkan 1 ml asam klorida 2 N dan 9 ml air suling, dipanaskan di atas penangas air selama 2 menit, didinginkan dan disaring. Filtrat yang diperoleh dipakai untuk tes alkaloid. Diambil 3 tabung reaksi, lalu masing-masing dimasukkan 0,5 ml filtrat. Pada masing-masing tabung reaksi ditambahkan 2 tetes pereaksi Mayer, Bouchardat dan Dragendorff. Alkaloida positif jika terjadi endapan atau kekeruhan.

Sebanyak 0,5 g ekstrak etanol ditambahkan 10 ml metanol, direfluks selama 10 menit, disaring panas melalui kertas saring. Filtrat diencerkan dengan 10 ml air. Setelah dingin ditambahkan 5 ml eter minyak tanah, dikocok hati-hati, lalu didiamkan sebentar. Kemudian diambil lapisan metanol, diuapkan pada suhu 40°C, sisanya dilarutkan dalam 5 ml etil asetat, disaring. Filtratnya digunakan untuk flavonoida dengan cara berikut: Sebanyak 1 ml filtrat diuapkan sampai kering, sisa dilarutkan dalam 2 ml etanol 96% lalu ditambah serbuk 2,5 g serbuk seng dan 2 ml asam klorida 2N, didiamkan selama 1 menit. Kemudian ditambahkan 10 tetes asam klorida pekat, jika dalam waktu 2-5 menit terjadi warna merah intensif menunjukkan adanya flavonoid. Sebanyak 1 ml larutan percobaan diuapkan sampai kering, sisa dilarutkan dalam 1 ml etanol 96%, ditambah 0,1 g serbuk magnesium dan 10 tetes asam klorida pekat, jika terjadi warna kuning jingga menunjukkan adanya flavonoid.

Sebanyak 3 g ekstrak etanol disari dengan 30 ml campuran etanol 96% dengan air (7:3) direfluks selama 10 menit, didinginkan dan disaring. Kemudian diambil 20 ml filtrat ditambahkan 25 ml air suling dan 25 ml timbal (II) asetat 0,4 M, dikocok, didiamkan selama 5 menit lalu disaring. Filtrat disari dengan 20 ml campuran kloroform dan isopropanol (3:2), dilakukan berulang sebanyak 3 kali. Kumpulan sari air diuapkan pada suhu tidak lebih dari 50°C. Sisanya dilarutkan dalam 2 ml metanol. Larutan sisa digunakan untuk percobaan: Sebanyak 0,1 ml larutan percobaan dimasukkan dalam tabung reaksi dan diuapkan di atas penangas air. Pada sisa ditambahkan 2 ml air dan 5 tetes pereaksi Molish. Kemudian secara perlahan-lahan ditambahkan 2 ml asam sulfat pekat melalui dinding tabung, terbentuk cincin warna ungu pada batas antara kedua cairan menunjukkan adanya ikatan gula. Sebanyak 0,5 g serbuk simplisia direbus dalam air, kemudian didinginkan lalu disaring. Pada filtrat ditambahkan Fehling A dan Fehling B (1:1), kemudian dipanaskan. Terbentuknya endapan warna merah bata menunjukkan adanya gula pereduksi.

Sebanyak 0,2 g ekstrak etanol ditambahkan 5 ml asam sulfat 2 N, dipanaskan sebentar setelah dingin ditambahkan 10 ml benzen, dikocok dan didiamkan. Lapisan benzen dipisahkan dan disaring lalu dikocok lapisan benzene dengan 2 ml natrium hidroksida 2 N, didiamkan. Lapisan air berwarna merah dan lapisan benzen tidak berwarna menunjukkan adanya antrakinon.

Sebanyak 0,5 g ekstrak etanol dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 10 ml air panas, didinginkan dan kemudian dikocok kuat-kuat selama 10 detik. Jika terbentuk buih yang mantap selama tidak kurang dari 10 menit, setinggi 1 cm sampai 10 cm dan tidak hilang dengan penambahan 1 tetes asam klorida 2 N menunjukkan adanya saponin.

Sebanyak 1 g ekstrak etanol dimaserasi dengan 20 ml n-heksan selama 2 jam, disaring, filtrat diuapkan dan sisanya

ditambahkan pereaksi Liebermann-Burchard. Jika terbentuk warna ungu atau merah yang berubah menjadi biru ungu atau biru hijau menunjukkan adanya triterpenoid/steroid.

Sebanyak 1 g ekstrak etanol dididihkan selama 3 menit dalam 100 ml air suling lalu didinginkan dan disaring. Filtrat ditambahkan 1-2 tetes pereaksi besi (III) klorida 1% (b/v), jika terjadi warna biru kehitaman atau hijau kehitaman menunjukkan adanya tanin.

1. Pengujian Hewan uji

Hewan uji dibagi atas 6 kelompok dan masing-masing terdiri dari 3 hewan percobaan. Pengujian aktivitas hepatoprotektor dijelaskan sebagai berikut:

Kelompok I : normal, hewan uji tidak diberi perlakuan apapun. Makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Kelompok II : kontrol negatif, hewan uji diberikan suspensi Na CMC 0,5% sekali sehari selama 10 hari berturut-turut diikuti pemberian parasetamol dosis tunggal 1 g/kg bb 6 jam setelah pemberian suspensi Na CMC 0,5% pada hari ke-10. Makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Kelompok III : kontrol positif, hewan uji diberikan suspensi katekin 0,01% sekali sehari dosis 2 mg/kg bb dosis tunggal selama 10 hari berturut-turut diikuti pemberian parasetamol dosis tunggal 1 g/kg bb 6 jam setelah pemberian ekstrak pada hari ke-10. Makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Kelompok IV : hewan uji diberikan ekstrak etanol herba sembukan dosis 300 mg/kg bb sekali sehari selama 10 hari berturut-turut diikuti pemberian parasetamol dosis tunggal 1 g/kg bb 6 jam setelah pemberian ekstrak pada hari ke-10. Makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Kelompok V : hewan uji diberikan ekstrak etanol herba sembukan dosis 450 mg/kg bb sekali sehari selama 10 hari berturut-turut diikuti pemberian parasetamol dosis tunggal 1 g/kg bb 6 jam setelah pemberian

ekstrak pada hari ke-10. Makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Kelompok VI : hewan uji diberikan ekstrak etanol herba sembukan dosis 600 mg/kg bb sekali sehari selama 10 hari berturut-turut diikuti pemberian parasetamol dosis tunggal 1 g/kg bb 6 jam setelah pemberian ekstrak pada hari ke-10. Makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

2. Pemeriksaan enzim hati ALT dan AST

Pengambilan darah dilakukan 24 jam setelah pemberian parasetamol. Mencit didislokasi di leher kemudian dibedah dan darah diambil menggunakan jarum suntik langsung dari jantung mencit sebanyak 0,5 mL, setelah itu dimasukkan ke dalam microtube dan didiamkan \pm 20 menit. Darah disentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit untuk mendapatkan serum darah mencit. Pengukuran ALT dan AST berdasarkan reaksi enzimatik menggunakan reagen kit. Larutan sampel berisi campuran reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 4:1. Sebanyak 1000 μ L reagen kit ALT dan AST masing-masing direaksikan dengan 100 μ L sampel, divortex dan diinkubasi pada suhu kamar selama 1 menit selanjutnya absorbansi sampel dibaca setelah 1,2 dan 3 menit menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 340 nm dan suhu 37°C. Kemudian dibandingkan rata-rata ALT dan AST antar kelompok. Dikatakan adanya aktivitas hepatoprotektor apabila ALT dan AST dari ekstrak etanol herba sembukan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5% + parasetamol). Pemeriksaan ALT dan AST dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara.

Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak etanol herba sembukan menunjukkan bahwa simplisia mengandung golongan senyawa-senyawa kimia seperti yang terlihat pada Tabel 1. berikut ini.

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol Herba Sembukan

| No. | Skrining | Serbuk simplisia sembukan |
|-----|-------------------------|---------------------------|
| 1 | Alkaloid | + |
| 2 | Flavonoid | + |
| 3 | Glikosida | + |
| 4 | Glikosida Antrakinon | - |
| 5 | Saponin | - |
| 6 | Tanin | + |
| 7 | Triterpen/ Steroid | + |

Keterangan:

(+) positif : mengandung golongan senyawa

(-) negatif : tidak mengandung golongan senyawa

Pada serbuk simplisia herba sembukan yang ditambahkan pereaksi Molish dan asam sulfat pekat akan terbentuk cincin berwarna ungu pada batas cairan menunjukkan adanya glikosida. Penambahan serbuk Mg, asam klorida pekat dan amil alkohol dan dibiarkan memisah memberikan warna kuning menunjukkan adanya senyawa flavonoid. Penambahan pereaksi Lieberman-Bourchard memberikan warna merah ungu menunjukkan adanya triterpenoid/steroid pada herba sembukan. Herba sembukan memiliki senyawa golongan alkaloid, flavonoida, triterpenoida/steroida dan tanin yang mempunyai potensi sebagai hepatoprotektor.

Pengukuran ALT dan AST dilakukan pada hari ke-10, 24 jam setelah pemberian parasetamol. Hasil pengukuran kadar ALT dapat dilihat secara rinci pada Tabel 2.

Tabel 2. ALT mencit dengan perbedaan perlakuan di setiap kelompok (Mean \pm SD)

| Kelompok | Perlakuan | ALT (IU/L) |
|----------|----------------------------|-----------------------------------|
| 1 | Normal | 196,97 \pm 14,69 |
| 2 | Na-CMC 0,05% + Parasetamol | 2139,70 \pm 414,06 ^a |
| 3 | Katekin + Prasetamol | 368,30 \pm 25,50 |
| 4 | EEHS 300 mg + Parasetamol | 71,97 \pm 12,10 |
| 5 | EEHS 450 mg + Parasetamol | 76,00 \pm 24,63 |
| 6 | EEHS 600 mg + Parasetamol | 41,20 \pm 22,78 |

Keterangan:

a : berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan lain ($p < 0,05$)

Tabel 2 menunjukkan kelompok kontrol negatif dengan ALT 2139,97 IU/L berbeda signifikan dengan kelompok normal dengan ALT 196,97 IU/L. Kelompok kontrol positif dengan ALT 368,30 IU/L tidak berbeda signifikan dengan kelompok normal. Kelompok EEHS 300 mg/kg bb dengan nilai ALT 71,97 IU/L dan kelompok EEHS 450 mg/kg bb dengan ALT 76,00 IU/L serta kelompok EEHS 600 mg/kg bb dengan nilai ALT 41,20 IU/L berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif dan tidak berbeda dengan kelompok normal dan kontrol positif.

Hal yang sama juga ditunjukkan terhadap pengukuran kadar AST. Hasil pengukuran kadar AST dapat dilihat secara rinci pada Tabel 3. Tabel menunjukkan kelompok kontrol negatif dengan AST 154,10 IU/L berbeda signifikan dengan kelompok normal dengan AST 154,10 IU/L. Kelompok kontrol positif dengan AST 200,30 IU/L tidak berbeda signifikan dengan kelompok normal. Kelompok EEHS 300 mg/kg bb dengan nilai AST 466,27 IU/L dan kelompok EEHS 450 mg/kg bb dengan AST 447,50 IU/L serta kelompok EEHS 600 mg/kg bb dengan nilai

AST 394,30 IU/L berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$) dan tidak berbeda dengan kelompok normal dan kontrol positif ($p > 0,05$).

Tabel 3. AST mencit dengan perbedaan perlakuan di setiap kelompok (Mean \pm SD)

| Kelompok | Perlakuan | AST (IU/L) |
|----------|----------------------------|----------------------|
| 1 | Normal | 154,10 \pm 23,21 |
| 2 | Na-CMC 0,05% + Parasetamol | 1425,00 \pm 207,18 |
| 3 | Katekin + Prasetamol | 200,30 \pm 15,79 |
| 4 | EEHS 300 mg + Parasetamol | 466,27 \pm 148,01 |
| 5 | EEHS 450 mg + Parasetamol | 447,50 \pm 66,06 |
| 6 | EEHS 600 mg + Parasetamol | 394,30 \pm 111,26 |

Secara keseluruhan dapat dilihat adanya penghambatan peningkatan ALT dan AST hingga nilai menuju normal seiring peningkatan dosis EEHS, sehingga menjadi petunjuk adanya hubungan peningkatan dosis dengan kemampuan penghambatan. Nilai AST dan ALT merupakan biomarker yang sangat sensitif sehingga bisa digunakan dalam penilaian hati atau liver test (LT). Apabila membran plasma hepatosit rusak, enzim yang normalnya berada di sitosol keluar menuju aliran darah. Nilai AST yang lebih tinggi dibandingkan ALT mengindikasikan bahwa kerusakan sudah mencapai mitokondria karena AST berada di sitoplasma dan juga mitokondria. Pemeriksaan AST dan ALT biasanya dilakukan untuk menilai tipe dan luas kerusakan sel. Peningkatan yang tinggi (>20 kali lipat hingga mencapai >1000 IU/L) menandakan hepatitis virus berat, nekrosis yang diinduksi obat dan toksin lain serta

syok sirkular (Iyanda, 2011; Thapa, 2007). Kemampuan herba sembukan dalam menghambat peningkatan kadar ALT dan AST dapat disebabkan adanya Kandungan yang terdapat dalam tumbuhan sembukan yang mengandung asperulosida, deasetilas-perulosida, 6β -Osinapoylscandoside methyl ester, tiga dimer iridoid glikosida, paederosida, metil ester asam paederosida, gama-sitosteron, arbutin, asam oleanolik, dan minyak atsiri. Selain itu, daun sembukan juga mengandung alkaloid, paederin, metil merkaptan (Nurchayanti, 2012).

Simpulan dan Saran

Dari data yang diperoleh dapat dilihat bahwa ekstrak etanol herba sembukan memiliki kemampuan untuk menghambat peningkatan kadar enzim ALT dan AST terhadap mencit jantan ditunjukkan pada konsentrasi 300 mg/kg bb, 450 mg/kg bb dan 600 mg/kg bb. Konsentrasi ekstrak etanol herba sembukan (*Paederia scandens*) yang memiliki daya hambat yang efektif mendekati nilai ALT dan AST kontrol positif ditunjukkan pada 600 mg/kg bb.

Dari hasil yang diperoleh perlu kiranya dilakukan penelitian terhadap efek gambaran kerusakan sel hati pada tingkat jaringan (histopatologi) sebagai acuan untuk pengembangan senyawa obat menjadi obat herbal terstandar (OHT) atau fitokimia.

Daftar Pustaka

- Depkes RI. (1995). *Materia Medika Indonesia*. Edisi VI. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 323-325.
- Ditjen POM. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hal. 5, 10-11.
- Farnsworth, N. R., 1966, *Biological and Phytochemical Screening of Plants*, *J.Pharm. Sci.*, 55(3), 225-276.

- Hartono, Nurwati, I., Ikasari, F., dan Wiryanto, 2005, Pengaruh Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val) Terhadap Peningkatan Kadar AST dan ALT Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Akibat Pemberian Parasetamol. *Biofarmasi*. 3(2): 57 – 60.
- Heyne, K. 1987. Tumbuhan Berguna Indonesia. Jilid I dan II. Terj. Badan Libang Kehutanan. Cetakan I. Koperasi karyawan Departemen Kehutanan Jakarta Pusat.
- <http://www.stuartxchange.com/Kantutan.html> Diakses tanggal 2 Oktober 2017.
- Iyanda, A.A., dan Adeniyi, F.A.A., 2011, Biochemical and Histologic Presentations of Female Wistar Rats Administered with Different Doses of Paracetamol/Methionine. *Nigeria Journal of Physiology and Science*. 26: 155-156.
- Kavalci, C., Kavalci, G., dan Sezenler, E., 2009, Acetaminophen Poisoning, Case Report. *The Int. J. Toxicology*. Vol. 6, 385-392.
- Lewis, P. N., 2008, *Drugs and The Liver*. London: Pharmaceutical Press. Hal.59-60.
- Nirmala, M., Girija, K., Lakshman, K., dan Divya, T., 2012, Hepatoprotective Activity of *Musa Paradisiaca* on Experimental Animal Models. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine*; 2(1): 11.
- Nurchayanti, A., 2012, Sembukan: Kurang Sedap Namun Berkhasiat Hebat. Vol. 5. No. 2. *Mikoriza*. 2012.
- Thapa, B.R., dan Walia, A., 2007, Liver Function Tests and Their Interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*.74(7): 665-667.