

## Uji Etanol Bunga Cengkeh berdasarkan Kadar AST dan ALT pada Tikus Galur Wistar yang Diinduksi Paracetamol Dosis Tinggi

**Finarsi<sup>\*</sup>, Santun Rahimah Bhikti, Miranti Kania Dewi**

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

fianrsia@gmail.com, santunbr94@gmail.com, miranti@gmail.com

**Abstract.** Liver damage due to hepatotoxicity is often caused by exposure to toxic substances such as high doses of paracetamol. The toxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) causes hepatocyte cell damage characterized by increased AST and ALT. This study aims to determine the hepatoprotective effect of clove flower ethanol extract (*Syzygium aromaticum*) based on AST and ALT levels in paracetamol-induced Wistar rats. The study design used a post-test only control group with 30 rats divided into five groups: normal control, negative control, and three clove flower extract treatment groups (150, 300, and 600 mg/kgBW). Paracetamol induction (2000 mg/kgBW) was given for three days, while the extract was given for 14 days. The results showed a trend of decreasing AST and ALT levels at a dose of 600 mg/kgBW compared to the negative control. The Kruskal-Wallis test showed no significant difference between groups ( $p > 0.05$ ). This hepatoprotective effect is likely due to eugenol which has antioxidant and anti-inflammatory properties. Although not yet statistically significant, these findings suggest that clove flower extract has the potential to be developed as a hepatoprotective agent.

**Keywords:** *AST, ALT, Clove Flower.*

**Abstrak.** Kerusakan hati akibat hepatotoksitas sering disebabkan oleh paparan bahan toksik seperti parasetamol dosis tinggi. Metabolit toksik N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) menyebabkan kerusakan sel hepatosit yang ditandai dengan peningkatan AST dan ALT. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) berdasarkan kadar AST dan ALT pada tikus Wistar yang diinduksi parasetamol. Desain penelitian menggunakan post-test only control group dengan 30 tikus yang dibagi dalam lima kelompok: kontrol normal, kontrol negatif, dan tiga kelompok perlakuan ekstrak bunga cengkeh (150, 300, dan 600 mg/kgBB). Induksi parasetamol (2000 mg/kgBB) diberikan selama tiga hari, sedangkan ekstrak diberikan selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan tren penurunan kadar AST dan ALT pada dosis 600 mg/kgBB dibanding kontrol negatif. Uji Kruskal-Wallis tidak menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ( $p > 0,05$ ). Efek hepatoprotektif ini kemungkinan berasal dari eugenol yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Meskipun belum signifikan secara statistik, temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak bunga cengkeh berpotensi dikembangkan sebagai agen hepatoprotektor.

**Kata Kunci:** *AST, ALT, Bunga Cengkeh.*

## A. Pendahuluan

Hepatotoksik adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan kerusakan hati. Menurut Kesehatan Dasar 2018, 1.017.290 orang di Indonesia menderita penyakit hati, dengan prevalensi 0,39% (Pebiansyah et al., 2023) Di seluruh dunia, tingkat kejadian DILI rata-rata hanya antara 15 dan 20 kasus per 100.000 orang. Mekanisme hepatotoksitas terdiri dari intrinsik, yang bergantung pada dosis, dan idiosinkratik, yang lebih tidak dapat diprediksi. Parasetamol adalah salah satu obat yang paling umum digunakan untuk mengobati hepatotoksik. Parasetamol, kadang-kadang disebut sebagai *N-asetil-p-aminofenol*, adalah obat analgesik dan antipiretik yang mengurangi nyeri dan demam. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa parasetamol dianggap sebagai obat yang paling aman jika digunakan sesuai dengan dosis harian yang dianjurkan, yaitu 1–4 gram. Parasetamol dapat menyebabkan kerusakan hati (hepatotoksik) jika diminum dalam dosis yang berlebihan. Parasetamol bekerja dengan menghentikan jalur siklooksigenase (COX) di sistem saraf pusat dan mengurangi produksi prostaglandin yang memediasi nyeri. Selain itu, parasetamol juga dapat meningkatkan transmisi endocannabinoid dan memodulasi jalur penghambatan serotonergik yang menurun. Parasetamol cepat diserap oleh usus.

Penggunaan obat-obatan yang menyebabkan kerusakan hati atau cedera hati yang disebabkan oleh obat (DILI), yang bersifat hepatotoksik, adalah salah satu penyebab utama kerusakan hati akut dan kronis. Overdosis parasetamol adalah penyebab paling umum dari gagal hati akut. Studi pada model tikus, yang mirip dengan kondisi manusia, menunjukkan bahwa hepatotoksitas diawali oleh pembentukan metabolit reaktif *N-asetil-p-benzoquinone imine* (NAPQI) (Ramachandran & Jaeschke, 2017)

Dalam keadaan normal hepar menggabungkan parasetamol dengan glucuronidasi atau tersulfasi yang tidak aktif sebagai metabolitnya. Sebagian parasetamol dihidroksilasi untuk menghasilkan *N-asetil benzoiminoquinon*, juga dikenal sebagai *N-asetil-p-benzoquinoneimine*, atau NAPQI; metabolit ini sangat reaktif dan berpotensi berbahaya, bereaksi dengan gugus sulfhidril dan menyebabkan kerusakan hati (Nabilah et al., n.d.) Hepatotoksitas parasetamol terjadi melalui pembentukan metabolit NAPQI berbahaya, yang hadir dalam jumlah berlebihan, ditambah dengan ciri-ciri penipisan *glutathione* (GSH), stres oksidatif dan disfungsi mitokondria yang menyebabkan penipisan simpanan *adenosin trifosfat* (ATP). Metabolik parasetamol menghasilkan NAPQI yang berikatan dengan sejumlah protein seluler, terutama protein mitokondria terutama dalam keadaan penipisan GSH, penting karena pengikatan protein mitokondria menghabiskan fungsi antioksidan asli dan juga mengubah subunit ATP-sintase  $\alpha$  mitokondria, yang menyebabkan produksi ATP tidak efektif (Yoon et al., 2016)

*Acetylcysteine* (NAC), antioksidan yang efektif yang mencegah hepatotoksitas, menangani efek toksik parasetamol. Pasien yang mengalami kerusakan hati harus segera mendapatkan NAC Prodrug sistein dan prekursor GSH hati. NAC meningkatkan dan mempertahankan GSH hati melalui penyediaan sistein dari NAC, substrat yang memodifikasi metabolit parasetamol secara ulang. Pemberian NAC yang tepat waktu dapat mengurangi angka kematian pasien dengan overdosis parasetamol dari 5% menjadi 0,7%. NAC tampaknya meningkatkan perfusi hati dan pengiriman oksigen, memperbaiki metabolisme energi mitokondria, dan memudahkan pemulungan spesies nitrogen dan oksigen reaktif. Akibatnya, pasien yang ditemukan mengalami kegagalan fungsi hati. NAC dapat diberikan dalam bentuk sediaan oral (PO) atau intravena (IV).

Saat ini banyak dikembangkan alternatif lain untuk penanganan kerusakan hati antara lain adalah penggunaan suplemen herbal. Kepercayaan umum bahwa konsumsi produk alami tidak berbahaya, herbal dapat menyebabkan cedera pada berbagai organ. Riset *World Health Organisation* (WHO) beragam obat herbal untuk mengobati penyakit sebagai alternatif kedua, di beberapa negara seperti Asia, Afrika, atau Amerika. Indonesia memiliki sekitar 30.000 jenis tanaman, beberapa di antaranya digunakan sebagai obat herbal (Reiza Adiyasa, 2021) Obat tradisional ialah ramuan yang terdiri atas bahan-bahan yang diperoleh dari tumbuh-tumbuhan, bahan hewani, mineral, sari yang dicampur, dan diracik untuk dikonsumsi serta dipercaya secara turun temurun oleh masyarakat dapat mengobati penyakit (Grenvilco et al., 2023) Salah satunya adalah *Syzygium aromaticum* (cengkeh) yang telah digunakan untuk mengawetkan makanan dan memiliki berbagai khasiat aktivitas farmakologi (Ballotin et al., 2021)

Herbal merupakan suatu zat yang telah diidentifikasi dan dipahami berdasarkan pengalaman manusia serta mempunyai khasiat terapeutik yang dapat digunakan untuk mengobati berbagai

penyakit. Jika dibandingkan dengan pengobatan tradisional, efek pengobatan tradisional umumnya tidak ada efek samping bahkan mungkin tidak ada sama sekali. Salah satu alasan utama mengapa masyarakat umum masih banyak menggunakan herbal untuk kesehatan adalah bahan yang berasal dari tanaman yang masih sederhana, murni, belum diolah dan efek pengobatan tradisional umumnya tidak ada efek samping bahkan mungkin tidak ada sama sekali (Grenvilco et al., 2023) Salah satu herbal yang dapat digunakan sebagai obat tradisional pada kerusakan hati adalah tanaman cengkeh. Hal ini berlaku khususnya pada hati, yang bertanggung jawab atas metabolismenya (Ballotin et al., 2021)

*Syzygium aromaticum* Cengkeh dari daun, gagang, dan bunga cengkeh dalam jumlah sedang dapat diubah menjadi *4-Allyl-2-methoxy-6-sulfonicphenol* dan *4-Allyl-2-methoxy-6-aminophenol* yang merupakan bahan aktif dalam cengkeh yang telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan Asia sebagai agen antiseptik analgesik, antioksidan, antikanker, antiseptik, antidepresan, antispasmodik, anti-inflamasi, antivirus, antijamur, dan antibakteri (Franky Reintje Tulungen, n.d.) Oleh karena itu, tujuan dilakukan penelitian ini untuk mengetahui potensi efek hepatoprotektif ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap kadar AST dan ALT pada tikus putih Galur Wistar pasca diinduksi parasetamol dosis tinggi.

## B. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan teknik *random sampling* untuk menganalisis efek hepatoprotektif ekstrak etanol bunga cengkeh terhadap kadar AST dan ALT pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dosis tinggi. Subjek penelitian adalah tikus putih galur wistar jantan yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi jenis kelamin jantan, usia 2-3 bulan, berat badan 200-250 gram, dalam kondisi sehat, dan tidak pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya. Kriteria eksklusi meliputi tikus tidak mati selama aklimatisasi selama 14 hari, mati selama perlakuan berlangsung. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ekstrak etanol bunga cengkeh yang dibentuk dalam 3 dosis berbeda (150mg/kgBB, 300mg/kgBB, dan 600mg/kgBB), parasetamol 2000mg/kgBB, pakan ternak, sampel darah tikus putih, pakan ternak, *aquadest*, ketamine, dan xylazine. Alat yang digunakan meliputi kandang pemeliharaan hewan, dispenser air, timbangan analitik, gunting, *sputit*, dan tabung EDTA.

Subjek yang digunakan adalah 30 tikus putih jantan yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu: Kelompok kontrol normal, yaitu kelompok tikus yang tidak diinduksi parasetamol 2000mg/kgBB, tidak diberikan ekstrak etanol bunga cengkeh (sebagai anti-inflamasi), dan diinjeksikan NaCMC sebagai plasebo; Kelompok kontrol negatif, yaitu kelompok yang diinduksi parasetamol 2000mg/kgBB dan tidak diberikan intervensi pemberian ekstrak etanol bunga cengkeh; Kelompok Perlakuan 1, yaitu kelompok yang diinduksi parasetamol 2000mg/kgBB dan diintervensi pemberian ekstrak etanol bunga cengkeh sebanyak  $2n = 600\text{mg/kgBB}$ ; Kelompok Perlakuan 2, yaitu kelompok yang diinduksi parasetamol 2000mg/kgBB dan diintervensi pemberian ekstrak etanol bunga cengkeh  $n = 300\text{mg/kgBB}$ ; Kelompok Perlakuan 3, yaitu kelompok yang diinduksi parasetamol 2000mg/kgBB dan diintervensi pemberian ekstrak etanol bunga cengkeh  $\frac{1}{2}n = 150\text{mg/kgBB}$ .

Periode induksi parasetamol dosis tinggi (2000mg/kgBB) dilakukan selama 3 hari. Setelah 3 hari pemberian induksi parasetamol dosis tinggi, kelompok P1, P2, dan P3 dengan masing-masing dosis 600, 300, 150 mg/kgBB selama 14 hari melalui peroral. Terminasi hewan dilakukan setelah 14 hari perlakuan pemberian ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) menggunakan ketamin secara *intramuscular* yang bertindak sebagai agen anestesi lokal.

Setelah 31 hari perlakuan selesai, sampel darah diambil untuk dilakukan uji analisis kadar AST dan ALT dalam serum darah tikus jantan galur wistar. Analisis data menggunakan uji statistik Kruskal Wallis.

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian dilakukan menggunakan 30 ekor tikus putih yang dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan. Selama tahap perlakuan 4 ekor tikus putih mati, sehingga total tikus putih yang dijadikan objek dalam penelitian ini berjumlah 26 ekor. Penelitian diawali dengan tahap induksi berupa

pemberian parasetamol dosis tinggi selama 3 hari dan dilanjutkan dengan tahap perlakuan melalui pemberian ekstrak etanol bunga cengkeh dosis 150mg/kgBB, 300mg/kgBB dan 600mg/kgBB selama 31 hari. Pengukuran kadar AST dan ALT dilakukan pada akhir tahap perlakuan.

### Uji Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh (*Syzigium aromaticum*) Berdasarkan kadar AST Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi

Efek hepatoprotektif ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzigium aromaticum*) berdasarkan kadar AST tikus jantan galur Wistar dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Rerata Kadar AST Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh

Kelompok Perlakuan	AST (U/L)	Nilai P
Kontrol Normal	140,5±34,05	0,125
Kontrol Negatif	177±57,51	
K1	183±56,02	
K2	166,75±72,11	
K3	114,6±9,07	

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Keterangan :

K1 = parasetamol 2000mg/kgBB + ekstrak etanol bunga cengkeh 150mg/kgBB

K2 = parasetamol 2000mg/kgBB + ekstrak etanol bunga cengkeh 300mg/kgBB

K3 = parasetamol 2000mg/kgBB + ekstrak etanol bunga cengkeh 600mg/kgBB

P = hasil uji kruskal-wallis

Nilai menunjukkan dari *mean* ± SD dari ke-enam tikus putih per kelompok

Berdasarkan tabel 1, terlihat bahwa rerata kadar AST pada kelompok kontrol normal adalah 140,5 ± 34,05 U/L. Hasil ini merupakan kondisi fungsi hati normal tanpa adanya toksisitas parasetamol. Kelompok kontrol negatif (induksi parasetamol tanpa perlakuan) menunjukkan rerata kadar AST yang lebih tinggi dibanding kontrol normal. Hal tersebut menunjukkan kerusakan hati akibat toksisitas parasetamol dosis tinggi (2000 mg/kgBB). Kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang bervariasi sesuai dengan dosis ekstrak etanol bunga cengkeh yang diberikan. Kelompok perlakuan K1 (dosis 150 mg/kgBB) menunjukkan rerata kadar AST yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal maupun kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis ini belum terdapat efek perlindungan yang signifikan terhadap kerusakan hati. Kelompok perlakuan K2 (dosis 300 mg/kgBB) menunjukkan rerata kadar AST yang lebih rendah dibandingkan kontrol negatif, tetapi masih lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal. Hal ini juga menunjukkan belum adanya efek perlindungan yang signifikan pada dosis tersebut terhadap kerusakan hati. Kelompok perlakuan K3 (dosis 600 mg/kgBB) menunjukkan rerata kadar AST yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol normal dan negatif. Hasil ini menunjukkan potensi hepatoprotektif yang lebih signifikan pada dosis tinggi ekstrak etanol bunga cengkeh.

Hasil analisis statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan dengan nilai  $p = 0,125$  ( $p > 0,05$ ). Uji normalitas yang dilakukan menggunakan Shapiro-Wilk (karena jumlah sampel kurang dari 50) mengonfirmasi bahwa data tidak terdistribusi normal, sehingga dipilih uji statistik non-parametrik.

### Uji Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh (*Syzigium aromaticum*) Berdasarkan kadar ALT Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi

Efek hepatoprotektif ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzigium aromaticum*) berdasarkan kadar ALT tikus jantan galur Wistar dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 1.** Rerata Kadar ALT Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh

Kelompok Perlakuan	ALT (U/L)	Nilai P
Kontrol Normal	71,67±20,81	0,921
Kontrol Negatif	68±12,38	
K1	86,67±47,73	
K2	85,75±38,91	
K3	68,2±9,47	

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Keterangan :

K1 = parasetamol 2000mg/kgBB + ekstrak etanol bunga cengkeh 150mg/kgBB

K2 = parasetamol 2000mg/kgBB + ekstrak etanol bunga cengkeh 300mg/kgBB

K3 = parasetamol 2000mg/kgBB + ekstrak etanol bunga cengkeh 600mg/kgBB

P = hasil uji kruskal-wallis

Nilai menunjukkan dari *mean* ± SD dari ke-enam tikus putih per kelompok

Berdasarkan tabel 4.2, kelompok kontrol normal memiliki rerata kadar ALT sebesar  $71,67 \pm 20,81$  U/L, menunjukkan kondisi fungsi hati normal tanpa adanya toksisitas parasetamol. Kelompok kontrol negatif (induksi parasetamol tanpa perlakuan) menunjukkan rerata kadar ALT yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol normal, meskipun terdapat indikasi kerusakan hati akibat toksisitas parasetamol. Kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang bervariasi sesuai dengan dosis ekstrak etanol bunga cengkeh yang diberikan. Kelompok perlakuan K1 (150 mg/kgBB) menunjukkan rerata kadar ALT yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal dan negatif. Hal ini menunjukkan efek hepatoprotektif belum efektif pada dosis ini. Kelompok perlakuan K2 (300 mg/kgBB) menunjukkan rerata kadar ALT yang juga lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal dan negatif, tetapi sedikit lebih rendah dari kelompok K1. Hal ini juga menunjukkan efek hepatoprotektif yang belum efektif. Kelompok perlakuan K3 (600 mg/kgBB) menunjukkan rerata kadar ALT yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol normal. Hal ini mengindikasikan adanya potensi efek hepatoprotektif pada dosis tinggi ekstrak etanol bunga cengkeh. Hasil analisis statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan dengan nilai  $p = 0,921$  ( $p > 0,05$ ). Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk (karena jumlah sampel kurang dari 50) menunjukkan data tidak terdistribusi normal, sehingga digunakan uji non-parametrik.

Hasil analisis statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan dengan nilai  $p = 0,921$  ( $p > 0,05$ ). Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk (karena jumlah sampel kurang dari 50) menunjukkan data tidak terdistribusi normal, sehingga digunakan uji non-parametrik.

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) memiliki efek hepatoprotektor pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi parasetamol dosis tinggi. Berdasarkan hasil rerata AST dan ALT ekstrak etanol bunga cengkeh dosis 600 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif memberikan efek hepatoprotektor pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.

#### Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih kepada seluruh Tim Penelitian Fakultas Kedokteran Unisba dan Laboratorium penelitian Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung.

**Daftar Pustaka**

- Ballotin, V. R., Bigarella, L. G., de Mello Brandão, A. B., Balbinot, R. A., Balbinot, S. S., & Soldera, J. (2021). Herb-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, 9(20), 5490–5513. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i20.5490>
- Franky Reintje Tulungen. (n.d.). Cengkeh dan manfaatnya bagi kesehatan manusia melalui pendekatan competitive intelligence. 2019.
- Grenvilco, O., Kumontoy, D., Deeng, D., & Mulianti, T. (2023). *Pemanfaatan tanaman herbal sebagai obat tradisional untuk kesehatan masyarakat di desa guaan kecamatan mooat kabupaten bolaang mongdow timur* (Vol. 16, Issue 3).
- Nabilah, Y., Putri, M., Satryo, W., Prodi, P., Kedokteran, F., Kedokteran, I., & Bandung, I. (n.d.). *ALT dan AST sebagai biomarker hepatotoksisitas akibat parasetamol*. <https://doi.org/10.29313/bcsms.v2i1.907>
- Neng Resa Aulia Tulloh, & Andriane, Y. (2022). Sediaan Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Memiliki Efek Antikanker pada Kultur Sel Kanker Paru (HTB183). *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(2), 124–129. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i2.565>
- Pebiansyah, A., Yulianah, A., Nofianti, T., & Nurlatifah, A. (2023). Pengaruh ekstrak etanol benalu kopi (*Loranthus ferrugineus* Jack) terhadap organ hati tikus yang diinduksi parasetamol. In *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian* (Vol. 3).
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2017). Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of Clinical and Translational Research*. <https://doi.org/10.18053/jctres.03.2017S1.002>
- Reiza Adiyasa, M. (2021). Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 4(3). <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2021>
- Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., Kutner, M., & Pyrsopoulos, N. (2016). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update. In *Journal of Clinical and Translational Hepatology* (Vol. 4, Issue 2, pp. 131–142). Xia and He Publishing Inc. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00052>.
- Wiwit Kesumaningrum, R. Anita Indriyanti, & Miranti Kania Dewi. (2021). Perbandingan Efek Getah Tanaman Jarak Pagar (*Jatropha Curcas* L) dengan Lendir Bekicot (*Achantina Fulica*) terhadap Lama Penyembuhan Luka pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(1), 32–37. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i1.314>.