

Pengaruh Ekstrak Air Daun Kersen terhadap Nekrosis Hepar Mencit Induksi Aloksan

Artri Nur istiqomah *, Maya Tejasari, Listya Hanum Siswanti

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

artrinuristiqomah06@gmail.com, mayatejasari4981@gmail.com, hanumlist@gmail.com

Abstract. Liver damage can be triggered by oxidative stress caused by hyperglycemia, leading to the production of Reactive Oxygen Species (ROS). Alloxan is used as an agent to induce hyperglycemia, which results in liver tissue damage. Kersen leaves are known to contain flavonoids that function as antioxidants to protect liver tissue. This study employed a post-test only control group design, involving 24 male Swiss Webster mice divided into six groups. The treatment groups were administered kersen leaf aqueous extract at doses of 200 mg/kgBW, 400 mg/kgBW, and 800 mg/kgBW for 14 days after alloxan induction for 14 days. Histopathological analysis was conducted to evaluate necrotic area using Hematoxylin-Eosin (HE) staining. Administration of kersen leaf aqueous extract did not fully restore the liver to normal, but the improvement resembled the group given glibenclamide. Kersen leaves have the potential to be an effective antioxidant in reducing oxidative stress. This study indicates that kersen leaves may serve as an alternative therapy in protecting the liver from hyperglycemia-induced damage.

Keywords: *Alloxan, Kersen leaves, Hyperglycemia.*

Abstrak. Kerusakan hati dapat dipicu oleh stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia, menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS). Aloksan digunakan sebagai agen untuk menginduksi hiperglikemia, yang menyebabkan kerusakan pada jaringan hati. Daun kersen diketahui mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan untuk melindungi jaringan hati. Penelitian ini menggunakan desain post-test only control group dengan melibatkan 24 ekor mencit jantan jenis Swiss Webster yang dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok perlakuan diberikan ekstrak air daun kersen dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB selama 14 hari setelah induksi aloksan selama 14 hari. Analisis histopatologi dilakukan untuk mengevaluasi luas nekrosis menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Pemberian ekstrak air daun kersen tidak memberikan efek sampai normal, tetapi perbaikannya menyerupai kelompok yang diberikan glibenklamid. Daun kersen memiliki potensi sebagai antioksidan yang efektif dalam mengurangi stres oksidatif. Penelitian ini mengindikasikan bahwa daun kersen dapat berperan sebagai terapi alternatif dalam melindungi hati dari kerusakan akibat hiperglikemia.

Kata Kunci: *Aloksan, Daun Kersen, Hiperglikemia.*

A. Pendahuluan

Liver injury adalah gangguan pada organ hepar yang disebabkan oleh cedera atau trauma.(Uyun et al., 2019) Cedera dan kematian pada sel dan jaringan, dapat diakibatkan oleh oxygen deprivation yang dapat menyebabkan terjadinya iskemia dan chemical agents and drugs yang berhubungan dengan bahan kimia sederhana seperti glukosa atau garam dalam konsentrasi hipertonik.(Na & Hipertensiva, n.d.)

Salah satu obat terapeutik yang dapat menyebabkan kerusakan hepar adalah aloksan. Hal tersebut dapat dinilai dari peningkatan kadar SGPT dan gambaran kerusakan sel hepar.(Kodariah et al., 2022)Induksi aloksan terbukti dapat menyebabkan hiperglikemia atau meningkatnya kadar glukosa darah.(Puspitasari & Choerunisa, 2021) Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan stres oksidatif dikarenakan kelebihan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menghambat kerja antioksidan.(Wijayanti & Qomariyah, 2023)

Kemajuan ilmu pengetahuan dan penelitian menciptakan produk yang beberapa diantaranya memiliki potensi fungsional bagi kesehatan. Hal ini dapat diperoleh dari tanaman yang mengandung senyawa bioaktif alami seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, kumarin, asam fenolik, dan karotenoid. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa senyawa bioaktif memiliki efek biologis, seperti efek antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, antialergi, antikarsinogenik.(Prisdiany et al., 2021) Tanaman yang bisa digunakan sebagai obat salah satunya daun kersen (*Muntingia calabura L*). Bagian daun kersen mengandung berbagai fitokimia seperti flavonoid, triterpenoid, steroid, tanin, antrakuinon, dan saponin.(Krisna Wahyu Nugraha & Ni Putu Eka Leliqia, 2023)

Kandungan flavonoid pada daun kersen memiliki efek antioksidan yang dapat menghambat stres oksidatif dengan cara mengatur *malondialdehyde* (MDA), *superoxide dismutase* (SOD), dan *catalase* (CAT). Flavonoid dapat mengatur stres oksidatif tergantung pada jalur pensinyalan faktor nuklir terkait eritroid 2 faktor 2/*heme oksigenase* 1 (Nrf2/HO-1) dan mendorong masuknya Nrf2 ke dalam inti sel hati, sehingga dapat meningkatkan kemampuan tubuh untuk melawan stres oksidatif dan secara signifikan mengurangi produksi ROS pada hepatosit.(Tan et al., 2022)

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “perbedaan luas nekrosis pada hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan, antara kelompok yang diberi ekstrak air daun kersen dengan kelompok kontrol”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah menganalisis luas area nekrosis pada hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan, antara kelompok yang diberi ekstrak air daun kersen dengan kelompok kontrol.

B. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian true eksperimental *in vivo* menggunakan *random allocation* dengan *design* penelitian *post-test only control group desain*. Penelitian ini hanya dilakukan *post test* yaitu efek setelah pemberian ekstrak daun kersen pada gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *Random allocation* dilakukan dengan cara membagi secara acak masing-masing sebanyak 4 ekor mencit ke dalam satu kandang.

Sampel yang digunakan adalah hewan coba mencit dengan total populasi sampel sebanyak 24 ekor mencit yang dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok 1 (KN) adalah Kelompok yang diberikan air minum dan makan sesuai standar, Kontrol negatif (K2) adalah kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgBB selama 14 hari, Kontrol positif (K3) adalah kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgBB selama 14 hari, dilanjut pemberian glibenklamid 0,013 mg/gBB mencit, Kelompok 4 adalah kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgBB selama 14 hari, dilanjut pemberian ekstrak air daun kersen 200 mg/kgBB, Kelompok 5 adalah kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgBB selama 14 hari, dilanjut pemberian ekstrak air daun kersen 400 mg/kgBB, Kelompok 6 adalah kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/kgBB selama 14 hari, dilanjut pemberian ekstrak air daun kersen 800 mg/kgBB.

Proses penelitian dimulai dengan pembagian kelompok secara acak dan aklimatisasi mencit selama 7 hari. Pemberian makan dan minum. Selanjutnya diinduksi aloksan selama 14 hari, untuk kelompok kontrol positif dan perlakuan dilanjut pemberian ekstrak air daun kersen dengan dosis masing-masing kelompok terbagi 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB, selanjutnya pembuatan ekstrak air daun kersen dengan metode maserasi, kemudian mencit dilakukan percobaan.

Setelah melakukan percobaan, mencit dilakukan proses nekropsi untuk diambil organ hatinya, dilanjutkan dengan pembuatan preparat dan pewarnaan preparat HE dan pembacaan preparat.

Penilaian Histopatologi

Preparat dibuat lima lapang pandang kemudian selanjutnya dilakukan pengamatan pada mikroskop cahaya dengan alat bantu *optilab* pada pembesaran 400x sebanyak lima lapang pandang secara acak. (Wijayanti & Qomariyah, 2023) Gambaran histopatologi hepar pada mencit yang akan diamati adalah luas area nekrosis.

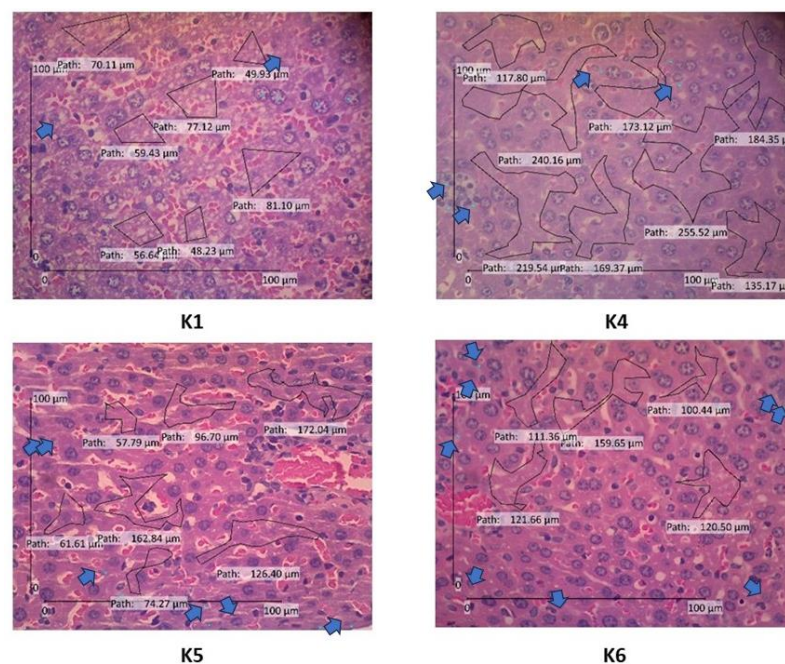
C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada penelitian ini, subjek penelitian dikorbankan untuk diamati kerusakan secara histopatologi. Gambaran luas area nekrosis didapatkan dengan cara memeriksa sediaan histopatologi hepar subjek penelitian yang telah diwarnai dengan pewarnaan HE.

Pengamatan secara mikroskopik dilakukan dengan menggunakan pembesaran 400x dengan 7 area pengamatan.

Hasil Temuan Pertama

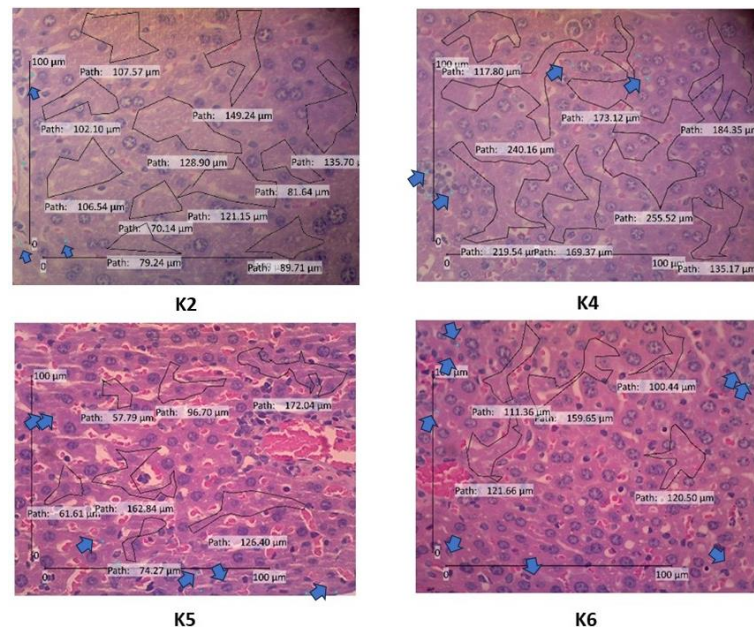
Tuliskan temuan yang menarik pada bagian ini. Hasil temuan dapat pula berupa gambar atau foto, dan tabel. Berikut beberapa contoh cara penulisan gambar dan tabel.



Gambar 2. Perbandingan Luas Area Nekrosis Hepar Mencit Kelompok Kontrol Normal (K1) Dengan Perlakuan (K4,K5,K6), HE, 400X.

K1 (Kelompok normal, mencit diberi makan dan minum secara *ad libitum*), K4 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 200 mg/KgBB), K5 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 400 mg/KgBB), K6 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 800 mg/KgBB, *Path* (luas area nekrosis)

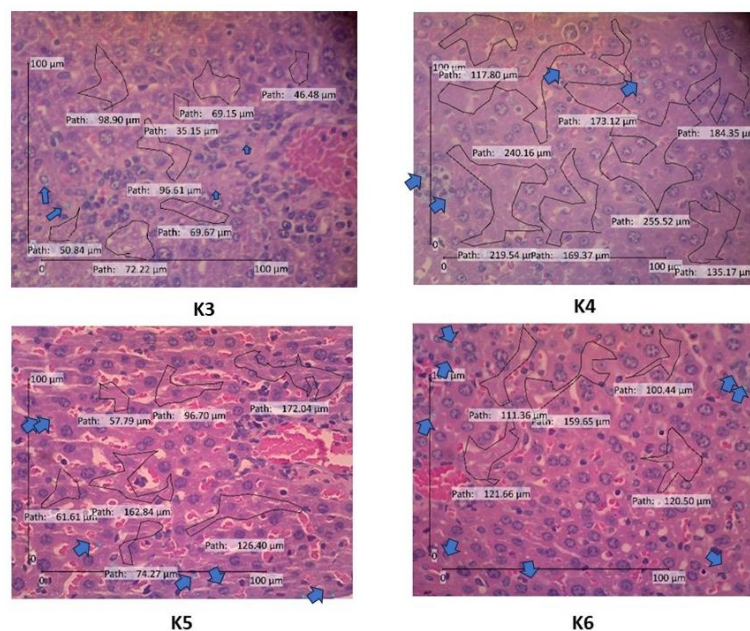
Pada gambar K1, kelompok yang mendapat makan dan minum secara *ad libitum* tampak area nekrosis (*path*) yang disebabkan oleh efek fisiologis dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diinduksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen (K4, K5, K6), tampak lebih sedikit area nekrosis (*path*) pada kelompok K1.



Gambar 2. Perbandingan Luas Area Nekrosis Hepar Mencit Kelompok Kontrol Negatif (K2) Dengan Perlakuan (K4, K5, K6), HE, 400X.

K2 (Kelompok induksi aloksan), K4 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 200 mg/KgBB), K5 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 400 mg/KgBB), K6 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 800 mg/KgBB), *Path* (luas area nekrosis).

Pada gambar K2 tampak kelompok yang mendapat aloksan memiliki area nekrosis yang lebih luas dibandingkan dengan kelompok perlakuan K4, K5, K6. Hal ini menunjukkan seiring peningkatan dosis, area nekrosis (*path*) menurun pada kelompok control K4, K5, K6.



Gambar 3. Perbandingan Luas Area Nekrosis Hepar Mencit Kelompok Kontrol Positif (K3) Dengan Perlakuan (K4, K5, K6), HE, 400X

K3 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian glibenklamid 0,013 mg), K4

(Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 200 mg/KgBB), K5 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 400 mg/KgBB), K6 (Kelompok induksi aloksan dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 800 mg/KgBB), *Path* (luas area nekrosis).

Pada gambar K3 tampak kelompok yang diinduksi aloksan dan dilanjutkan pemberian glibenklamid memiliki area nekrosis (*path*) yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan K4, K5, K6. Hal ini menunjukkan efek pemberian glibenklamid lebih menurunkan luas area nekrosis (*path*) dibandingkan pemberian ekstrak air daun kersen.

Tabel 1. Uji Post-hoc Tukey Luas Nekrosis Sel Hepar pada Kelompok I terhadap Kelompok IV, V, VI

Kelompok	p-value	Perbedaan
Kelompok I dan Kelompok IV	0,003	Signifikan
Kelompok I dan Kelompok V	0,004	Signifikan
Kelompok I dan Kelompok VI	0,028	Signifikan

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Keterangan : Uji *Post-hoc Tukey*. Kelompok 1 (Mencit mendapat makan dan minum ad libitum), Kelompok 2 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB), Kelompok 3 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian glibenklamid 0,013 mg), Kelompok 4 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 200 mg/KgBB), Kelompok 5 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 400 mg/KgBB), Kelompok 6 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 800 mg/KgBB)

Berdasarkan hasil uji *Post-hoc Tukey* untuk analisis luas nekrosis sel hepar pada kelompok I yang dibandingkan dengan kelompok IV, V, VI, ditemukan adanya perbedaan signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air daun kersen pada kelompok IV, V, VI yang sebelumnya diinduksi aloksan, hasilnya tidak sampai menyerupai kelompok normal, artinya ekstrak air daun kersen tidak memberikan efek penyembuhan yang signifikan atau efeknya tidak sampai normal, meskipun dengan pemberian dosis yang berbeda.

Tabel 2. Uji Post-hoc Tukey Luas Nekrosis Sel Hepar pada Kelompok II terhadap Kelompok IV, V, VI

Kelompok	p-value	Perbedaan
Kelompok II dan Kelompok IV	0,999	Tidak
Kelompok II dan Kelompok V	0,996	Tidak
Kelompok II dan Kelompok VI	0,721	Tidak

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Keterangan: Uji *Post-hoc Tukey*. Kelompok 1 (Mencit mendapat makan dan minum ad libitum), Kelompok 2 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB), Kelompok 3 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian glibenklamid 0,013 mg), Kelompok 4 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 200 mg/KgBB), Kelompok 5 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 400 mg/KgBB), Kelompok 6 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 800 mg/KgBB)

Hasil uji *Post-hoc Tukey* untuk analisis luas nekrosis sel hepar pada kelompok II dibandingkan dengan kelompok IV, V, VI, menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa efek pemberian ekstrak air daun kersen pada kelompok IV, V, VI tidak

memberikan efek penyembuhan yang signifikan, meskipun dengan pemberian dosis yang berbeda.

Tabel 3. Uji Post-hoc Tukey Luas Nekrosis Sel Hepar pada Kelompok III terhadap Kelompok IV, V, VI

Kelompok	p-value	Perbedaan
Kelompok III dan Kelompok IV	0,441	Tidak
Kelompok III dan Kelompok V	0,503	Tidak
Kelompok III dan Kelompok VI	0,952	Tidak

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2024.

Keterangan : Uji *Post-hoc Tukey*. Kelompok 1 (Mencit mendapat makan dan minum ad libitum), Kelompok 2 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB), Kelompok 3 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian glibenklamid 0,013 mg), Kelompok 4 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 200 mg/KgBB), Kelompok 5 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 400 mg/KgBB), Kelompok 6 (Mencit induksi aloksan 160 mg/KgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak air daun kersen 800 mg/KgBB)

Hasil uji *Post-hoc Tukey* untuk analisis luas nekrosis sel hepar pada kelompok III dibandingkan dengan kelompok IV, V, VI, menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa efek pemberian ekstrak air daun kersen pada kelompok IV, V, VI yang sebelumnya diinduksi aloksan, hasilnya menyerupai kelompok II yang diberi perlakuan glibenklamid, artinya efek ekstrak air daun kersen menyerupai efek pemberian glibenklamid.

Aloksan menyebabkan nekrosis hepar melalui mekanisme stres oksidatif, disfungsi mitokondria, inflamasi, dan apoptosis yang tidak terkontrol. Kerusakan ini dapat dicegah atau dikurangi dengan pemberian antioksidan, seperti flavonoid dari ekstrak daun kersen, yang berperan dalam menangkal ROS dan melindungi sel hati dari efek toksik aloksan.(Putri et al., 2023)

Glibenklamid merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea yang umumnya digunakan untuk mengelola diabetes mellitus tipe 2 dengan meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas. Selain efek utamanya pada pengendalian glukosa darah, beberapa penelitian menunjukkan bahwa glibenklamid memiliki potensi dalam mengurangi cedera hepar (*liver injury*) melalui mekanisme meningkatkan sekresi insulin, glibenklamid membantu menurunkan kadar glukosa darah, glibenklamid memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan yang dapat mengurangi peradangan dan stres oksidatif pada jaringan hepar. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan stres oksidatif dan peradangan yang merusak sel-sel hepar. Dengan mengontrol kadar gula darah, glibenklamid dapat mengurangi beban metabolik pada hepar dan mencegah kerusakan lebih lanjut.(Abdelkarim & Oshi, 2023) Pada kelompok I yang dibandingkan dengan kelompok II dengan nilai $p=0,428$ ditemukan tidak ada perbedaan signifikan. Hal tersebut dikarenakan perubahan histopatologi pada jaringan hepar seperti kongesti, inflamasi, dan degenerasi seluler yang membuktikan bahwa aloksan mempunyai efek langsung merusak jaringan hepar (Astitu et al., 2023)

Kematian hepatosit yang disebabkan aloksan dapat terjadi melalui dua proses, yaitu diperantarai apoptosis atau nekrosis. Pengerutan dan fragmentasi dapat terjadi pada apoptosis sel menjadi pecahan kecil dengan membran sel tetap utuh, kemudian pecahan-pecahan sel akan difagositosis, sedangkan nekrosis menyebabkan hilangnya fungsi mitokondria yang dapat menyebabkan pembengkakan serta lisis sel yang merangsang terjadinya inflamasi lokal. Substrat aloksan dapat menyebabkan *Liver Injury* metabolit reaktif yang mampu berinteraksi dengan makromolekul seluler, seperti protein, lemak, dan asam nukleat. Hal ini menyebabkan disfungsi protein, peroksidasi lipid, kerusakan *Deoxyribonucleic* (DNA), dan stress oksidatif.(2).

D. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang sudah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa kelompok yang diberikan perlakuan ekstrak air daun kersen perbaikannya tidak menyerupai kelompok normal, tetapi

menyerupai kelompok yang diberikan obat glibenklamid.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan FK Unisba beserta jajarannya, Pembimbing 1, Pembimbing 2, Pembahas 1 dan Pembahas 2. Terimakasih juga penulis ucapkan kepada Laboratorium Farmasi Unisba, Rumah Sakit Al-Ihsan Baleendaah, dan Laboratorium FK Unisba yang telah memfasilitasi penulis untuk melakukan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Abdelkarim, A. M., & Oshi, M. A. (2023). Bioavailability and Antihyperglycemic Effect of Four Glibenclamide Tablets: A Comparative Study. *Borneo Journal of Pharmacy*, 6(4), 437–444. <https://doi.org/10.33084/bjop.v6i4.4820>
- Astitu, V. E. R., Muktamiroh, H., Harfiani, E., & Thadeus, M. S. (2023). Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Yang Diinduksi Aloksan : Perubahan Setelah Pemberian Ekstrak Biji Hijau Kopi Aceh Gayo. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK) 2023*, 90–96.
- Kodariah, L., Maulana, W., Purwaeni, Ismi Fadilah, T., & Murtafi'ah, N. (2022). PENGARUH REBUSAN DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*) TERHADAP HISTOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN. *Basic and Applied ...*, September, 9–19.
- Krisna Wahyu Nugraha, & Ni Putu Eka Leliqia. (2023). “Review: Studi Kandungan Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.).” *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, 2, 254–263. <https://doi.org/10.24843/wsnf.2022.v02.p21>
- Na, D. E. C., & Hipertensiva, C. (n.d.). *Robbins Basic Pathology 10e*.
- Naura Mufida Marsya, Hendro Sudjono Yuwono, & Oky Haribudiman. (2021). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Air Kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap Bakteri *Pseudomonas Aeruginosa*. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(1), 55–58. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i1.317>
- 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>
- Prisdiany, Y., Puspitasari, I. M., Putriana, N. A., & Syamsunarno, M. R. A. A. (2021). Potensi Tanaman Herbal Antidiabetes untuk Minuman Obat: Sebuah Literatur Review. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 10(2), 144. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2021.10.2.144>
- Puspitasari, V., & Choerunisa, N. (2021). Kajian Sistematis : Efek Anti Diabetes Buah Pare (*Momordica charantia* Linn.) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 1(2), 18–27. <https://doi.org/10.14710/genres.v1i2.11052>

- Putri, L. M., Busman, H., & Ernawati, E. (2023). Pengamatan Kerusakan Histopatologi Jantung Pada Mencit Hiperglikemia Yang Diberi Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Bioeksperimen: Jurnal Penelitian Biologi*, 9(1), 31–41.
- Tan, P., Jin, L., Qin, X., & He, B. (2022). Natural flavonoids: Potential therapeutic strategies for non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Pharmacology*, 13(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1005312>
- Uyun, K. B., Tejasari, M., & Dharmmika, S. (2019). *Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (Annona muricata) Tidak Mempengaruhi Kadar Enzim SGOT dan SGPT pada Kasus Liver injury*.
- Wijayanti, A. R., & Qomariyah, N. (2023). Pengaruh Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap Kadar Hemoglobin dan Histopatologi Hepar Mencit Diabetes. *LenteraBio*, 12(1), 14–24.
- 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>