

**PENGARUH KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) PADA KADAR BILIRUBIN TOTAL DAN *Lactate Dehydrogenase* TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**MUHAMMAD REZA ALFIAN**

**22101101006**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2025**

**PENGARUH KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) PADA KADAR BILIRUBIN TOTAL DAN *Lactate Dehydrogenase* TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:  
**MUHAMMAD REZA ALFIAN**  
**22101101006**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2025**

**PENGARUH KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) PADA KADAR BILIRUBIN TOTAL DAN *Lactate Dehydrogenase* TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**MUHAMMAD REZA ALFIAN**

**22101101006**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2025**

## RINGKASAN

**Muhammad Reza Alfian.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang. Pengaruh Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) pada Kadar Bilirubin Total dan *Lactate Dehydrogenase* Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Parasetamol. **Pembimbing 1:** Dini Sri Damayanti. **Pembimbing 2:** Silvy Amalia Falyani

**Pendahuluan:** Parasetamol dosis tinggi dapat menyebabkan hepatotoksik akibat penumpukan radikal bebas, yang ditandai dengan peningkatan kadar LDH dan Bilirubin. Kombucha daun sirsak mengandung senyawa fenol aktif yang berfungsi sebagai antioksidan. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan pengaruh kombucha daun sirsak terhadap penurunan kadar bilirubin dan LDH tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

**Metode:** Penelitian menggunakan eksperimental in vivo dengan desain *control group post-test only* menggunakan 25 tikus Wistar jantan usia 10-12 minggu. Tikus dibagi menjadi lima kelompok: kontrol negatif (aquades 2ml/hari), kontrol positif (parasetamol 2,5 g/kgBB/hari), dan tiga kelompok perlakuan (kombucha daun sirsak 0,5, 1, dan 1,5 mL selama 14 hari, dengan induksi parasetamol pada hari ke 8-14). Kadar Bilirubin dan LDH diukur menggunakan spektrofotometri. Data dianalisis dengan *One-Way ANOVA* dan *kruskal-wallis*. Hasil bermakna apabila nilai  $p < 0,05$ .

**Hasil dan Pembahasan:** Pada kadar bilirubin perbedaan signifikan didapatkan pada kelompok KP (0,777) dengan KN (0,252), P1 (0,662), P2 (0,507) dan P3 (0,412) ( $p < 0,05$ ) namun, antara P2 dan P3 tidak berbeda signifikan. Dari hasil rata-rata, kadar Bilirubin tertinggi adalah pada kelompok KP diikuti dengan P1, P2, P3. Sedangkan pada kadar LDH, perbedaan signifikan didapatkan pada kelompok KP (131,35) dengan KN (67,04), P1 (95,03), P2 (93,63), P3 (92,46) ( $p < 0,05$ ). Sedangkan kadar LDH tidak berbeda signifikan pada kelompok perlakuan. Kadar LDH tertinggi didapatkan pada KP diikuti dengan P1, P2, dan P3. Hal ini diduga karena Kombucha Daun Sirsak memiliki kandungan senyawa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan sehingga mencegah terjadinya kerusakan sel hepar.

**Kesimpulan:** Pemberian kombucha daun sirsak pada semua dosis dapat menurunkan kadar Bilirubin, dan dosis 1mL adalah dosis optimal. Terkait kadar LDH, pemberian semua dosis kombucha dapat menurunkan kadar LDH. Namun, tidak didapatkan hasil yang signifikan pada kelompok perlakuan dan dosis optimalnya adalah 0,5mL.

**Kata Kunci** *Parasetamol; Hepatotoksik; Kombucha Daun Sirsak; Bilirubin; LDH.*

## SUMMARY

**Muhammad Reza Alfian.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang. The Effect of Soursop Leaf Kombucha (*Annona muricata L.*) on Total Bilirubin and Lactate Dehydrogenase Levels in Male Wistar Rats Induced with Paracetamol. **Supervisor 1:** Dini Sri Damayanti. **Supervisor 2:** Silvy Amalia Falyani.

**Introduction:** High doses of paracetamol can induce hepatotoxicity due to the accumulation of free radicals, typically characterized by increased levels of LDH and bilirubin. Soursop leaf kombucha, known for its active phenolic compounds, functions as an antioxidant. This study aims to investigate the effect of soursop leaf kombucha in reducing bilirubin and LDH levels in male Wistar rats induced with toxic doses of paracetamol.

**Methods:** This in vivo experimental study employed a control group post-test only design using 25 male Wistar rats aged 10-12 weeks. The rats were randomly divided into five groups: a negative control group (receiving 2 mL/day of distilled water), a positive control group (induced with paracetamol at 2.5 g/kgBW/day), and three treatment groups (receiving soursop leaf kombucha at doses of 0.5, 1, and 1.5 mL for 14 days, with paracetamol induction at 2.5 g/kgBW/day administered from day 8 to 14). Bilirubin and LDH levels were measured using spectrophotometry. Data were analyzed using One-Way ANOVA followed by the Least Significant Difference (LSD) post-hoc test. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

**Results and Discussion:** Regarding bilirubin levels, statistically significant differences were observed in KP between KN (0,252), P1 (0,662), P2 (0,507) and P3 (0,412) ( $p < 0,05$ ). However, the difference between the P2 and P3 groups was not statistically significant. Based on the mean values, the highest bilirubin level was found in the KP group, followed by the P1, P2, and P3 groups. Regarding LDH levels, a statistically significant difference was observed between the positive control KP (131,35) between KN (67,04), P1 (95,03), P2 (93,63), P3 (92,46) ( $p < 0,05$ ). No statistically significant differences in LDH levels were found among the treatment groups. The highest LDH level was observed in the KP group, followed by the P1, P2, and P3 groups. This is presumably due to the soursop leaf kombucha containing flavonoid compounds that act as antioxidants, thereby preventing liver cell damage.

**Conclusion:** Administration of soursop leaf kombucha at all tested doses resulted in a reduction of bilirubin levels, with the 1 mL dose appearing to be the optimal dosage. Regarding LDH levels, administration of all kombucha doses also led to a decrease in LDH levels; however, these reductions were not statistically significant.

**Keywords:** Paracetamol; Hepatotoxicity; Soursop Leaf Kombucha; Bilirubin; LDH

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Xenobiotik merupakan senyawa yang alaminya mengandung bahan makanan tanaman yang tidak memiliki nutrisi dan berpotensi toksik. Xenobiotik juga merupakan senyawa sintetis yang ada dalam obat-obatan, zat aditif pada makanan, dan polutan lingkungan. Hampir semua senyawa tersebut dimetabolisme utamanya di dalam hati (Rodwell, 2018). Berdasarkan hal tersebut, adanya senyawa sintetis dalam obat dapat meningkatkan metabolit reaktif toksik berupa (*N-acetyl-p-benzoquinone*) yang di metabolisme oleh enzim CYP 450 dengan bantuan isoenzim CYP2E1 di dalam hati (Ikawati, 2010).

Parasetamol merupakan salah satu antipiretik yang paling umum dikonsumsi oleh masyarakat. Parasetamol juga adalah obat yang boleh dibeli bebas dengan harga yang relatif terjangkau dan merupakan pilihan yang paling banyak digunakan untuk mengatasi keluhan demam ataupun pusing kepala (Pratiwi, 2018). Namun demikian, meskipun aman dikonsumsi dalam dosis terapeutik, overdosis parasetamol dikarenakan penyalahgunaan maupun penggunaan jangka panjang. Hal ini salah satunya disebabkan karena rentang dosis terapeutik yang sempit menyebabkan overdosis mudah terjadi (Ayoub, 2021). Parasetamol ini akan melalui hati untuk proses metabolisme. Antioksidan endogen lebih rendah dibandingkan metabolit obat, maka metabolit aktif dapat menjadi molekul berbahaya atau radikal bebas serta dapat berujung pada kerusakan pada sel (Anne, 2007). Selain itu, parasetamol merupakan obat yang sering digunakan dalam penelitian *in vivo* karena mudah didapat dan memiliki kecepatan metabolisme yang baik (Jack A. Hinson et al, 2010). Data dari RISKEDAS tahun 2010, setiap tahunnya tercatat 2.000 kasus

gagal jantung di Indonesia. Dari jumlah tersebut, sekitar 50% disebabkan oleh efek toksik dari penggunaan obat-obatan. Secara lebih rinci, 39% kasus berkaitan dengan konsumsi parasetamol, 13% akibat reaksi idiosinkrasi, dan 8% lainnya disebabkan oleh penggunaan obat-obatan (Depkes RI, 2010).

Metabolit reaktif toksik seperti NAPQI dapat merusak integritas membran dan menyebabkan kerusakan pada sel hepatosit. Kondisi ini tidak hanya mengganggu sintesis bilirubin di hepar, tetapi radikal bebas juga dapat merusak epitel duktus biliaris, berujung pada penyumbatan ductus (Gulati *et al.*, 2018). Akibatnya, terjadi penumpukan bilirubin terkonjugasi dalam darah, yang dapat terdeteksi melalui peningkatan bilirubin total (Rusady, 2022). Sebagai respons terhadap kerusakan hepar, sel-sel akan meningkatkan proses metabolisme, termasuk glikolisis, untuk proliferasi dan menghindari apoptosis. Laktat dehidrogenase (LDH) adalah enzim penting dalam metabolisme glikolisis yang mengubah piruvat menjadi laktat untuk produksi ATP. Kerusakan jaringan seluler menyebabkan enzim bocor ke pembuluh darah, mengakibatkan kadar LDH meningkat dalam darah menjadi indikator kerusakan hepar (Cahyono, 2017).

Untuk mengurangi kondisi hepatotoksik akibat paparan medikamentosa, tubuh perlu agen antioksidan yang berfungsi sebagai pelindung hepar. Tanaman yang dapat menjadi pelindung hepar adalah sirsak (*Annona muricata* Linn.), yang daunnya kaya akan senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan (Parapaga, 2018). Senyawa fenol, sebagai bagian dari antioksidan, mampu menetralkan ROS dengan mendonorkan molekul elektron, sehingga mengurangi reaksi pembentukan ROS (Ngurah 2016). Peningkatan kadar senyawa fenol, yang berarti peningkatan aktivitas antioksidan,

dapat dicapai melalui proses fermentasi pada kombucha. Proses fermentasi dalam kombucha secara spesifik akan meningkatkan jumlah fenol dalam sirsak (Khaerah, 2018). Kombucha dikenal dengan minuman fermentasi yang ditambahkan gula. Minuman ini mengandung berbagai manfaat kesehatan bagi tubuh manusia, termasuk berperan sebagai antioksidan, memiliki sifat antibakteri, meningkatkan daya tahan, serta mampu mengurangi tekanan darah (Khaerah, 2018).

Berdasarkan data dari penelitian yang dilakukan oleh Zakiah, menyatakan bahwa daun sirsak dapat menjadi hepatoprotektor terhadap hati tikus wistar yang terpapar oleh parasetamol dengan dosis 2,5mg/kgBB melalui efek antioksidan yang terkandung didalamnya (Zakiah *et al.*, 2017). Penelitian oleh Vega F, menyimpulkan bahwa setelah diinduksi oleh rifampisin 1g/kgBB selama 2 minggu, mengakibatkan kerusakan sel sampai nekrosis sel hati. Namun, setelah pemberian herbal daun sirsak dengan dosis 600mg/kgBB/hari didapatkan adanya perbaikan dengan adanya regenerasi dari hepatosit (Parapaga 2018). Ini menunjukkan bahwa daun sirsak mengandung senyawa antioksidan serta berfungsi dalam menangkal radikal bebas yang dihasilkan oleh senyawa asing (Parapaga, 2018).

Berdasarkan uraian diatas, dan dikarenakan belum adanya penelitian dengan pengembangan efek dari kombucha daun sirsak pada hati tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik, maka pengembangan penelitian kombucha sebagai minuman kesehatan serta daun sirsak yang memiliki kandungan senyawa antioksidan yang tinggi menjadi dasar penelitian ini dilakukan dengan cara pemberian kombucha daun sirsak secara *invivo* pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi parasetamol dosis toksik sebanyak 2,5g/kgBB/hari.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian kombucha bagian daun dari tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar bilirubin total serum darah tikus yang diinduksi parasetamol?
2. Apakah pemberian kombucha bagian daun dari tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar LDH serum darah tikus yang diinduksi parasetamol?

### 1.3 Tujuan

1. Untuk mengetahui pengaruh kombucha daun dari tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap penurunan kadar bilirubin total serum darah tikus yang diinduksi parasetamol.
2. Untuk mengetahui pengaruh kombucha daun dari tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap penurunan kadar LDH serum darah tikus yang diinduksi parasetamol.

### 1.4. Manfaat

#### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini bermanfaat sebagai landasan teori untuk mengetahui efek hepatoprotektor setelah pemberian kombucha daun sirsak terhadap kadar bilirubin total dan kadar LDH tikus Wistar jantan (*Rattus Novergicus*) yang diinduksi parasetamol.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini bermanfaat sebagai informasi dan edukasi kepada masyarakat terkait pemanfaatan Kombucha daun sirsak sebagai minuman kesehatan, serta sebagai landasan ilmiah digunakannya Kombucha daun sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai hepatoprotektor.

## BAB VII

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada dosis 0,5ml, 1ml, dan 1,5ml dapat menurunkan kadar Bilirubin total dan kadar LDH tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik, dengan dosis 1mL menunjukkan hasil signifikansi tertinggi dalam menurunkan kadar Bilirubin serta dosis 0,5mL dalam menurunkan kadar LDH tikus.
2. Pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki efek hepatoprotektif dan semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin menurunkan kadar Bilirubin total dan kadar LDH tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

#### 7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan, guna pengembangan lebih lanjut, maka peneliti menyarankan:

1. Perlu dilakukan perluasan terhadap dosis induksi kombucha daun sirsak (*Annona Muricata* Linn) yang diberikan kepada hewan coba untuk memberikan hasil yang lebih signifikan.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut terkait lama pemberian kombucha daun sirsak (*Annona Muricata* Linn) untuk mendapatkan hasil yang lebih optimal.
3. Konsistensi perlakuan pada semua kelompok dengan pemberian aquadest yang sama demi menghindari bias pada hasil penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbass Morshedi, M.H.D.-R., 2010. Chronic Consumption Of Kombucha And Black Tea Prevents Weight Loss In Diabetic Rats. Januari 2, 2–4.
- Adawiyah, R., 2017. Analisis Kadar Saponin Ekstrak Metanol Kulit Batang Kemiri (Aleurites Moluccana (L.) Willd) Dengan Metode Gravimetri. Skripsi 1–85.
- Aloulou, A. *et al.* 2012 ‘Hypoglycemic and antilipidemic properties of kombucha tea in alloxan-induced diabetic rats’, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. doi: 10.1186/1472-6882-12-63.
- Aisy, A.R., Ratnaningrum, K., Nugraheni, D.M., 2021. Hepatoprotective Effects Of Papaya Leaves Extract (Carica Papaya L.) With Increased Dose: A Study Of Total Bilirubin Levels Of Wistar Rats That Given Paracetamol. Ahmad Dahlan Med. J. 2, 46–57. <https://doi.org/10.12928/Admj.V2i2.5063>
- Amarasinghe, H., Weerakkody, N.S., Waisundara, V.Y., 2018. Evaluation Of Physicochemical Properties And Antioxidant Activities Of Kombucha “Tea Fungus” During Extended Periods Of Fermentation. Food Sci. Nutr. 6, 659–665. <https://doi.org/10.1002/Fsn3.605>
- Aminah R. 2004. Pengembangan Model Kesehatan Koloni Tikus dan Mencit Percobaan Ditinjau dari Aspek Hematologis, Parasitologis, dan Histologis. Center for Research and Development of Disease Control.
- Anbudhasan, P., Surendraraj, A., S.Karkuzhali, Sathishkumaran, S., 2014. And Nutritional Sciences. Int. J. Food Nutr. Sci. 3, 225–232.
- Anne M. Larson (2007) Acetaminophen Hepatotoxicity, Clinics in Liver Disease, Vol 11. (3), Pages 525-548, ISSN 1089-3261
- Arfa Yanti, N., Ambardini, S., Ode Leni Marlina, W., Dwi Cahyanti Jurusan Biologi FMIPA Universitas Halu Oleo Kampus Hijau Bumi Tridharma, K., Kendari Sulawesi Tenggara, A., Korespondensi, P., 2020. Aktivitas Antibakteri Kombucha Daun Sirsak (Annona Muricata L.) Dengan Konsentrasi Gula Berbeda (Antibacterial Activity Of Soursoup Leaves Kombucha (Annona Muricata L.) With Different Sugar Concentration). J. Biol. FMIPA Univ. Halu Oleo 8, 35–40.
- Arthur, F.K.N., Woode, E.Terlabi, E.O., 2011. Evaluation Of Acute And Subchronic Toxicity Of Annona Muricata ( Linn .) Aqueous Extract In Animals. Eur. J. Exp. Biol. 1, 115–124.
- Ayoub, S. S. (2021) ‘Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action’, *Temperature*. Taylor & Francis, 8(4), pp. 351–371. doi: 10.1080/23328940.2021.1886392.

- Azizah, N., Darmawan, E. and Nurani, L. H. (2018) 'Efek Kapsul Ekstrak Etanol Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap Kadar Bilirubin Sukarelawan Sehat', *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 4(1), p. 13. doi: 10.20473/jfiki.v4i12017.13-18.
- Azrini Khaerah, F.A., 2018. 'Belief In God' Does Not Cause Evil: A Response To Richard Dawkins. *Eur. J. Sci. Theol.* 14, 3–16.
- Bateman, D.J.B., Dargan, P.I., Archer, J.R.H., Davies, C.L., Dines, A.M., Wood, D.M., Greene, S.L., 2017. Outcomes From Massive Paracetamol Overdose: A Retrospective Observational Study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, 1263–1272. <https://doi.org/10.1111/Bcp.13214>
- Beeton, C., Garcia, A., Chandy, K.G., 2007. Drawing Blood From Rats Through The Saphenous Vein And By Cardiac Puncture. *J. Vis. Exp.* 1–2. <https://doi.org/10.3791/266>
- Bellik, Y., Boukraâ, L., Alzahrani, H.A., Bakhotmah, B.A., Abdellah, F., Hammoudi, S.M., Iguer-Ouada, M., 2013. Molecular Mechanism Underlying Anti-Inflammatory And Anti-Allergic Activities Of Phytochemicals: An Update. *Molecules* 18, 322–353. <https://doi.org/10.3390/Molecules18010322>
- Chang, C.W., Beland, F.A., Hines, W.M., Fuscoe, J.C., Han, T., Chen, J.J., 2011. Identification And Categorization Of Liver Toxicity Markers Induced By A Related Pair Of Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 12, 4609–4624. <https://doi.org/10.3390/Ijms12074609>
- Damayati, W., 2022. Kegawatdaruratan Maternal Dan Neonatal, Industry And Higher Education.
- Darsini, Cahyono, E.A., 2017. Efektivitas Konsumsi Air Alkali Terhadap Kadar Ldh Penderita Kanker Kelenjar Getah Bening. *J. Keperawatan* 10, 1–9.
- Das, A.K., Islam, M.N., Faruk, M.O., Ashaduzzaman, M., Dungani, R., 2020. Review On Tannins: Extraction Processes, Applications And Possibilities. *South African J. Bot.* 135, 58–70. <https://doi.org/10.1016/J.Sajb.2020.08.008>
- Deghrigue, M., Chriaa, J., Battikh, H., Abid, K., Bakhrouf, A., 2013. Antiproliferative And Antimicrobial Activities Of Kombucha Tea. *African J. Microbiol. Researc* 7, 3466–3470. <https://doi.org/10.5897/AJMR12.1230>
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2010. Jakarta : Depkes RI; 2010
- Devasagayam, T.P.A., Tilak, J.C., Bloor, K.K., Sane, K.S., Ghaskadbi, S.S., Lele, R.D., 2004. Free Radicals And Antioxidants In Human Health: Current Status And Future Prospects. *Japi* 52, 4.

- Dhurhanian, C.E., Novianto, A., 2019. Uji Kandungan Fenolik Total Dan Pengaruhnya Terhadap Aktivitas Antioksidan Dari Berbagai Bentuk Sediaan Sarang Semut (*Myrmecodia Pendens*). *J. Farm. Dan Ilmu Kefarmasian Indones.* 5, 62. <https://doi.org/10.20473/Jfiki.V5i22018.62-68>
- Domaszewska-Szostek, A., Puzianowska-Kuźnicka, M., Kuryłowicz, A., 2021. Flavonoids In Skin Senescence Prevention And Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 1–18. <https://doi.org/10.3390/Ijms22136814>
- Fatimah, F., Widyaningrum, I., Triliana, R., 2020. Pengaruh Frekuensi Stres Fisik Terhadap Kadar Laktat Dehidrogenase (LDH) Serum Dan Jumlah Neuromuscular Junction (NMJ) Otot Paha Tikus Wistar Betina. *Jurnal Bio Komplementer Medicine.* 7.
- Freo, U., Ruocco, C., Valerio, A., Scagnol, I., Nisoli, E., 2021. Paracetamol: A Review Of Guideline Recommendations. *J. Clin. Med.* 10, 1–22. <https://doi.org/10.3390/Jcm10153420>
- Gelfand, E. W. (2002) 'Mice are a good model of human airway disease', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(1), pp. 5–6. doi: 10.1164/rccm.2204023.
- Gbaguidi, B.A., Adjou, E.S., Koutchiko, A., Dahouenon-Ahoussi, E., Sezan, A., Dominique, S., 2017. Phytochemical And Acute Toxicity Of Ethanolic Extract From Leaves Of *Annona Muricata* (L.) From Benin In Experimental Albino Rats. *Int. J. Chem. Stud.* 5, 39–41.
- Ghazali, M.T., Arsito, P.N., 2012. Uji Aktivitas Hepatoprotektif Teh Hijau Kombucha Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Parasetamol. *J. Ilm. Farm.* 9. <https://doi.org/10.20885/Jif.Vol9.Iss2.Art3>
- Gusungi, D.E., Maarisit, W., Hariyadi, H., Potalangi, N.O., 2020. Studi Aktivitas Antioksidan Dan Antikanker Payudara (MCF-7) Ekstrak Etanol Daun Benalu Langsung *Dendrophthoe Pentandra*. *Biofarmasetikal Trop.* 3, 166–174. <https://doi.org/10.55724/J.Biofar.Trop.V3i1.274>
- Hansen, T.W.R., Wong, R.J., Stevenson, D.K., 2020. Molecular Physiology And Pathophysiology Of Bilirubin Handling By The Blood, Liver, Intestine, And Brain In The Newborn. *Physiol. Rev.* 100, 1291–1346. <https://doi.org/10.1152/Physrev.00004.2019>
- Hrnjez, D., Vaštag, Milanović, S., Vukić, V., Ilić, M., Popović, L., Kanurić, K., 2014. The Biological Activity Of Fermented Dairy Products Obtained By Kombucha And Conventional Starter Cultures During Storage. *J. Funct. Foods* 10, 336–345. <https://doi.org/10.1016/J.Jff.2014.06.016>
- Husin, H., 2016. Kadar Malondialdehyde (MDA) Dan Lactate Dehidrogenase

(LDH) Pada Latihan Aerobik Dan Anaerobik. *Masker Med.* 4, 121–135.

- Jack A. Hinson, Dean W. Roberts, and L. P. J. (2010) *Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Necrosis, Handbook of Experimental Pharmacology*. doi: 10.1007/978-3-642-00663
- Kabiri, N., Setorki, M., Darabi, M.A., 2013. Protective Effects Of Kombucha Tea And Silimarin Against Thioacetamide Induced Hepatic Injuries In Wistar Rats. *World Appl. Sci. J.* 27, 524–532. <https://doi.org/10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.38>
- Kamaruddin, F., 2023. Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea Coromandelica*) Terhadap Kadar LDH, Kadar CKMB Dan Gambaran Histopatologi Jantung Pada Tikus Wistar Jantan Yang Di Induksi MSG.
- Kavita Gulati, Mohd Rafi Reshi, Nishant Rai, Arunabha Ray, 2018. Hepatotoxicity: Its Mechanisms, Experimental Evaluation And Protective Strategies. *Am. J. Pharmacol.* 1, 1004.
- Keperawatan, S., 2022. Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Keperawatan.
- Kerch, G., 2015. The Potential Of Chitosan And Its Derivatives In Prevention And Treatment Of Age-Related Diseases. *Mar. Drugs* 13, 2158–2182. <https://doi.org/10.3390/Md13042158>
- Khakim, M.I., 2020. Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang 2020. Repos. Univ. Islam Malang.
- Komariah, C., 2007. Risiko Kerusakan Hati Karena Parasetamol Dalam Dosis Terapi.
- Kurniawati, I.F., Sutoyo, S., 2021. Review Artikel: Potensi Bunga Tanaman Sukun (*Artocarpus Altilis* [Park. I] Fosberg) Sebagai Bahan Antioksidan Alami. *Unesa J. Chem.* 10, 1–11. <https://doi.org/10.26740/Ujc.V10n1.P1-11>
- Leal, J.M., Suárez, L.V., Jayabalan, R., Oros, J.H., Escalante-Aburto, A., 2018. A Review On Health Benefits Of Kombucha Nutritional Compounds And Metabolites. *CYTA - J. Food* 16, 390–399. <https://doi.org/10.1080/19476337.2017.1410499>
- Lightson Ngashangva, Vinay Bachu, Pranab Goswami, (2019). Development of new methods for determination of bilirubin, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume (162). Pages 272-285, ISSN 0731-7085, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.034>.
- Lukman, M., Christin, V., 2020. Analisis Profil Bobot Badan Tikus Dan Gejala Toksis Pada Pemberian Ekstrak Etanol Daun Parang Romang (*Boehmeria Virgata*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *J. Farm. Galen. (Galenika J. Pharmacy)* 6, 1–6. <https://doi.org/10.22487/J24428744.2020.V6.I1.13928>

- Maisarah, M., Chatri, M., Advinda, L., 2023. Karakteristik Dan Fungsi Senyawa Alkaloid Sebagai Antifungi Pada Tumbuhan. *J. Serambi Biol.* 8, 231–236.
- Malangngi, L., Sangi, M., Paendong, J., 2012. Penentuan Kandungan Tanin Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea Americana* Mill.). *J. MIPA* 1, 5. <https://doi.org/10.35799/Jm.1.1.2012.423>
- Manatar, A.F., Wangko, S., Kaseke, M.M., 2013. Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar Yang Diberi Virgin Coconut Oil Dengan Induksi Parasetamol. *J. Biomedik* 5, 60–67. <https://doi.org/10.35790/Jbm.5.1.2013.2608>
- Mayang, A., Abdul, A., Ariastuti, R., 2021. Uji Toksisitas Akut Infusa Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Pada Hewan Uji Mencit. *J. Farmasetis* 10, 37–44. <https://doi.org/10.32583/Farmasetis.V10i1.1339>
- McCready, J. L. *et al.* (2023) *Understanding the barriers and facilitators of vaccine hesitancy towards the COVID-19 vaccine in healthcare workers and healthcare students worldwide: An Umbrella Review*, *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0280439.
- Mien, J.D., Carolin, W.A., Firhani, P.A., 2015. Penetapan Kadar Saponin Pada Ektrak Daun Lidah Mertua (*Sansevieria Trifasciata* Prain Varietas *S. Laurentii*) Secara Gravimetri. *J. Ilmu Dan Teknol. Kesehat.* 2, 65–69.
- Mohammed, M.S., Osman, W.J.A., Garelnabi, E.A.E., Osman, Z., Osman, B., Khalid, H.S., Mohamed, M.A., 2014. Secondary Metabolites As Anti-Inflammatory Agents. *J. Phytopharm.* 3, 275–285. <https://doi.org/10.31254/Phyto.2014.3409>
- Ngurah, I.G., Putra, P., Estiasih, T., 2016. Potensi Hepatoprotektor Umbi-Umbian Lokal Inferior : Kajian Pustaka Hepatoprotective Potential Of Local Inferior Tubers : A Review. *J. Pangan Dan Agroindustri* 4, 436–442.
- Ningrum, R., Purwanti, E., Sukarsono, S., 2016. Alkaloid Compound Identification Of *Rhodomyrtus Tomentosa* Stem As Biology Instructional Material For Senior High School X Grade. *JPBI (Jurnal Pendidik. Biol. Indones.)* 2, 231–236. <https://doi.org/10.22219/Jpbi.V2i3.3863>
- Nurfadhila, L., Rahmawati, M., Fitri, N.K., Nibullah, S.G., Windari, W., 2023. Analisis Senyawa Acetaminophen Dalam Sampel Biologis Dengan Berbagai Macam Metode. *J. Pharm. Sci.* 6, 1221–1237. <https://doi.org/10.36490/Journal-Jps.Com.V6i3.197>
- Nurul Hikmah, Hadi Irawiraman, S.K., 2024. Gambaran Hasil Pemeriksaan Laktat Dehidrogenase (Ldh) Berdasarkan Level Hemolisis. *J. Med. Malahayati* 8, 178–185. <https://doi.org/10.25130/Sc.24.1.6>

- Parapaga, V.F.S., Durry, M.F., Lintong, P.M., 2018. Efek Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Terhadap Gambaran Histopatologik Hati Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Rifampisin. *J. E-Biomedik* 6, 195–199. <https://doi.org/10.35790/Ebm.6.2.2018.22173>
- Pranoto, H., Nugrahalia, M., 2020. Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Dan Buah Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Pada Tikus Yang Di Induksi Alkohol. *J. Biosains* 6, 37. <https://doi.org/10.24114/Jbio.V6i2.17938>
- Pratama, A. N., & Busman, H., Busman, H., 2020. Potensi Antioksidan Kedelai (*Glycine Max* L) Terhadap Penangkapan Radikal Bebas. *JIKSH*, Vol. 11 No. 1, 497–504. <https://doi.org/10.35816/Jiskh.V10i2.333>
- Pratiwi, Y.S., Prabowo, S., 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Alpukat (*Persea Americana*) Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) Jaringan Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi. *Hang Tuah Med. J.* 15, 177. <https://doi.org/10.30649/Htmj.V15i2.67>
- Purwaningsih, I., Sapriani, R., Indrawati, R., 2018. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kesum (*Polygo-Num Minus Huds.*) Metode DPPH. *J. Lab. Khatulistiwa* 2, 161–165.
- Putri, Stevi Adelia, 2015. Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder Dari Kulit Batang *Garcinia Balica* Isolation Of Metabolic Second Compound From Stem Bark Of *Garcinia Balica*. *Skripsi* 1–71.
- Rachman, F., 2020. Uji Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Tebu (*Saccharum Officinarum* L.) Terhadap Kadar SGOT Dan SGPT Pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida, *Digital Respiratory Universitas Jember*.
- Rahmadi, D., Miarta, A., Mafiana, R., 2024. Peran Lactate Dehydrogenase ( LDH ) Terhadap Prognosis Pasien Preeklampsia / Eklampsia Role Of Lactate Dehydrogenase ( LDH ) On Patient Prognosis With Preeclampsia / Eclampsia 13, 105–112.
- Rasdianah, N., Madania, Tutoli, T.S., Abdulkadir, W.S., Hidayat, A., Suwandi, T.B.A., 2022. Studi Efek Samping Obat Antituberkulosis ( OAT ) Pada Pasien TB Paru. *J. Syifa Sci. Clin. Res.* 4, 707–717.
- Rasyidah, R., 2019. Studi Etnobotani Dan Aktivitas Farmakologi Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.). *Klorofil J. Ilmu Biol. Dan Terap.* 3, 10. <https://doi.org/10.30821/Kfl:Jibt.V3i1.7825>
- Rosida, A., 2016. Hepatomegaly. *5-Minute Pediatr. Consult.* 8th Ed. 436–437. [https://doi.org/10.5005/Jp/Books/10446\\_15](https://doi.org/10.5005/Jp/Books/10446_15)
- Rusady, D.O., 2022. Pengaruh Waktu Penundaan 3 Jam Terhadap Kadar Bilirubin

- Total Dalam Serum Kadar Bilirubin Total Dalam Serum. Univ. Binawan, Indones. 1–67.
- Sativa, A.I., Zakiyah, R., Damayant, D.S., Kedokteran, F., Islam, U., 2016. Effects Essential Oils Of *Annona Muricata* Linn . On Total Bilirubin , Bilirubin Direct And Indirect Bilirubin Serum In Male Rats Induced By Rifampicin.
- Saukkonen, J.J., Cohn, D.L., Jasmer, R.M., Schenker, S., Jereb, J.A., Nolan, C.M., Peloquin, C.A., Gordin, F.M., Nunes, D., Strader, D.B., Bernardo, J., Venkataramanan, R., Sterling, T.R., 2006. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity Of Antituberculosis Therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 935–952. <https://doi.org/10.1164/Rccm.200510-1666ST>
- Seswoyo (2016) ‘Pengaruh Cahaya Terhadap Kadar Bilirubin Total Serum Segera Dan Serum Simpan Pada Suhu 20-25 °C Selama 24 Jam’, *Skripsi*, pp. 1–49.
- Silvani Nadia, F., 2019. Efek Ekstrak Belimbing Wuluh Sebagai Antioksidan Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar. *Majority* 8, 95–101.
- Simaremare, Pinondang, M.A. Danbambang W., 2013. Tugas Metab 220321 18, 178–186.
- Singh, H., Kamal, Y.T., Pandohee, J., Mishra, A.K., Biswas, A., Mohanto, S., Kumar, A., Nag, S., Mishra, A., Singh, M., Gupta, H., Chopra, H., 2025. Dietary Phytochemicals Alleviate The Premature Skin Aging: A Comprehensive Review. *Exp. Gerontol.* 199, 112660. <https://doi.org/10.1016/J.Exger.2024.112660>
- Srihari, T., Karthikesan, K., Ashokkumar, N., Satyanarayana, U., 2013. Antihyperglycaemic Efficacy Of Kombucha In Streptozotocin-Induced Rats. *J. Funct. Foods* 5, 1794–1802.
- Suleman, I.F., Sulistijowati, R., Manteu, S.H., Nento, W.R., 2022. Identifikasi Senyawa Saponin Dan Antioksidan Ekstrak Daun Lamun (*Thalassia Hemprichii*). *Jambura Fish Process. J.* 4, 94–102. <https://doi.org/10.37905/Jfpj.V4i2.15213>
- Suryawinata, A., Sukohar, A., 2016. Potensi Annonaceous Acetogenins Dari Sirsak ( *Annona Muricata* ) Sebagai Agen Kemoterapi Melalui Induksi Apoptosis Dan Inhibisi HIF-1 Potency Of Isolated Annonaceous Acetogenins From Sirsak ( *Annona Muricata* ) As Chemotherapy Agent By Induction Apoptosis A. *Majority* 5, 97–101.
- Tedyanto, E. H. (2019) ‘Efek Ekstrak Daun Mimba Terhadap Aktivitas SGPT Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Telah Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi’, *Nusantara Medical Science Journal*, 4(2), p. 37. doi: 10.20956/nmsj.v4i2.5987.
- Uswatun Hasanah, E.D.W., 2020. Toksisitas Akut Kombucha Daun Tin (*Ficus Carica*) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) 3, 1–5.

- Utami, Y.P., Arruansaratu, E., Jumaetri, F., 2022. Analisis Kadar Total Alkaloid Dari Beberapa Ekstrak Daun Patikala (*Etlingera Elatior* (Jack) R.M. Smith). Pros. Semin. Nas. Kefarmasian 1–6.
- Verboket, R. D. *et al.* (2020) ‘From two stages to one: acceleration of the induced membrane (Masquelet) technique using human acellular dermis for the treatment of non-infectious large bone defects’, *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. Springer Berlin Heidelberg, 46(2), pp. 317–327. doi: 10.1007/s00068-019-01296-x.
- Watawana, M.I., Jayawardena, N., Gunawardhana, C.B., Waisundara, V.Y., 2015. Health, Wellness, And Safety Aspects Of The Consumption Of Kombucha. J. Chem. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/591869>
- Werdhawati, A., 2014. Peran Antioksidan Untuk Kesehatan. Biotek Medisiana Indones. 3, 59–68.
- Widiyaningsih, E.N., Program, Fakultas, G., Kesehatan, I., Muhammadiyah, U., Jln, S., Yani, A., Kartasura, P., 2011. Peran Probiotik Untuk Kesehatan Endang Nur Widiyaningsih. J. Kesehat. 4, 14–20.
- Wistiana, D., Zubaidah, E., 2015. Chemical And Microbiological Characteristics Of Kombucha From Various High Leaf Phenols During Fermentation. J. Pangan Dan Agro Ind. 3, 1446–1457.
- Zakiah, N., Yanuarman, Y., Frengki, F., Munazar, M., 2017. Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Terhadap Kerusakan Hati Tikus Yang Diinduksi Dengan Parasetamol. Action Aceh Nutr. J. 2, 25–31.
- Zubaidah, E., Yurista, S., Rahmadani, N.R., 2018. Characteristic Of Physical, Chemical, And Microbiological Kombucha From Various Varieties Of Apples. IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci. 131, 0–8. <https://doi.org/10.1088/1755>