

**EFEK KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.)
TERHADAP KADAR ENZIM TRANSAMINASE SERUM
TIKUS WISTAR PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Mohammad Aynur Rahman Bakrun

22101101031

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

2025

**EFEK KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.)
TERHADAP KADAR ENZIM TRANSAMINASE SERUM
TIKUS WISTAR PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Mohammad Aynur Rahman Bakrun

22101101031

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

2025

**EFEK KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.)
TERHADAP KADAR ENZIM TRANSAMINASE SERUM
TIKUS WISTAR PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Mohammad Aynur Rahman Bakrun

22101101031

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

2025

RINGKASAN

Mohammad Aynur Rahman Bakrun, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 17 Juni 2025. Efek Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Enzim Transaminase Serum Tikus Wistar Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. Pembimbing 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M. Kes., Pembimbing 2: dr. Rosaria Dian Lestari, M. Biomed.

Pendahuluan: Parasetamol merupakan penyebab kerusakan hepar terbanyak akibat peningkatan radikal bebas yang ditandai peningkatan kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT). Kombucha daun sirsak mengandung flavonoid, asam organik, dan fenol yang dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT. Namun, hingga kini penelitian penggunaan kombucha daun sirsak pada kadar SGOT dan SGPT tikus wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik belum pernah diteliti sehingga perlu dilakukan.

Metode: Penelitian *post test only control group* dilakukan pada 25 hewan coba tikus jantan yang dibagi dalam 5 kelompok. Kontrol negatif (KN) diberi aquades 2 mL/hari, kontrol positif (KP) diberi parasetamol pada hari ke 8-14 dosis toksik 2,5 g/kgBB, sedangkan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) diberi parasetamol dosis toksik dan kombucha daun sirsak dosis 0.5, 1, dan 1.5 mL selama 14 hari. Kadar SGOT dan SGPT diukur menggunakan spektrofotometri. Data dianalisis dengan uji *One Way ANOVA* dan $p < 0,05$ dikatakan signifikan.

Hasil: Kadar SGOT meningkat pada KP $133.77 \text{ U/L} \pm 6.08$ dan kadar SGPT 78.79 ± 13.45 dibandingkan dengan KN ($p < 0,05$). Kadar SGOT pada P1, P2, dan P3 menurun signifikan dibandingkan KP yaitu 84.92 U/L; 64.48 U/L; 49.29 U/L. Semakin tinggi dosis kombucha daun sirsak, semakin rendah kadar SGOT ($p < 0,05$). Kadar SGPT semua kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan KP ($p < 0,05$). Kadar SGPT tertinggi didapatkan pada P1 dan menurun seiring dengan peningkatan dosis. Hal ini diduga karena senyawa flavonoid, asam organik, dan fenol yang terkandung dalam kombucha daun sirsak memiliki efek hepatoprotektif pada hepar.

Kesimpulan: Kombucha daun sirsak dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

Kata kunci: *Parasetamol; Hepatotoksisitas; Kombucha Daun Sirsak; SGOT; SGPT.*

SUMMARY

Mohammad Aynur Rahman Bakrun, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 17 June 2025. Hepatoprotective Effect of *Annona muricata* Linn Kombucha in Male Wistar Rats Induced with Toxic Doses of Paracetamol, Supervisor 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M. Kes., Supervisor 2: dr. Rosaria Dian Lestari, M. Biomed.

Introduction: Paracetamol overdose leading cause of hepatic injury due to oxidative stress, reflected by increased serum levels of *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) and *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT). Soursop leaf kombucha contains flavonoids, organic acids, and phenolic compounds can reduce SGOT and SGPT levels. However, the potential effect of soursop leaf kombucha on SGOT and SGPT levels in male Wistar rats with paracetamol-induced hepatotoxicity has not yet been studied, need for further investigation.

Methods: A post-test only control group design was used 25 male rats divided into five groups. The negative control group (NC) received 2 mL/day of distilled water, the positive control group (PC) was administered a toxic dose of paracetamol (2.5 g/kg BW) from days 8–14, while the treatment groups (T1, T2, T3) received the same toxic dose of paracetamol along with soursop leaf kombucha at doses of 0.5, 1, and 1.5 mL, respectively, for 14 days. SGOT and SGPT levels were measured using spectrophotometry. Data were analyzed using One-Way ANOVA with significance set at $p < 0.05$.

Results: SGOT levels increased significantly in the PC group ($133.77 \text{ U/L} \pm 6.08$) and SGPT levels (78.79 ± 13.45) compared to the NC group ($p < 0.05$). SGOT levels in T1, T2, and T3 decreased significantly compared to the PC group, measuring 84.92 U/L, 64.48 U/L, and 49.29 U/L, respectively. Higher doses of soursop leaf kombucha were associated with lower SGOT levels ($p < 0.05$). SGPT levels were also significantly lower in all treatment groups compared to the PC group ($p < 0.05$), with the highest SGPT level found in T1 and decreasing with increasing kombucha doses. These effects are presumed due to the flavonoids, organic acids, and phenolic compounds in soursop leaf kombucha, which have hepatoprotective effect.

Conclusion: Soursop leaf kombucha perform hepatoprotective effects by significantly reducing SGOT and SGPT levels in rats exposed with toxic doses of paracetamol.

Keywords: *Paracetamol; Hepatotoxicity; Soursop Leaf Kombucha; SGOT; SGPT.*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Drug Induced Liver Injury (DILI) merupakan suatu kerusakan hepar yang disebabkan karena adanya respon akut ataupun kronik terhadap senyawa yang terkandung di dalam obat-obatan seperti parasetamol (Allison, 2023). Terdapat 2 mekanisme terjadinya DILI yaitu mekanisme intrinsik yang disebabkan oleh toksisitas obat-obatan dan idiosinkratik yang disebabkan oleh respon imun terhadap obat-obatan (Chalasani, 2015). Obat-obatan seperti parasetamol, aspirin, amiodarone dan karbon tetraklorida dapat menyebabkan kondisi DILI. Kasus DILI akibat parasetamol terjadi sebanyak 45,7% di Amerika Utara dan 65,4% di Inggris dan 30% kasus di Jepang mengalami *jaundice* (Kobayashi, 2023), namun demikian data kasus DILI di Indonesia akibat penggunaan parasetamol secara berlebihan belum ada data.

Xenobiotik adalah senyawa kimia asing bagi tubuh yang dapat bersifat toksik seperti obat-obatan, zat aditif makanan, dan polutan. Umumnya xenobiotik tidak dapat larut air yang berakibat tidak bisa dieksresikan oleh tubuh. Untuk bisa dieksresi, maka xenobiotik harus diubah menjadi zat terlarut yang dimetabolisme di hepar dan ginjal. Proses detoksifikasi xenobiotik melalui 2 fase, yaitu fase 1 atau fase oksidasi yang mengubah xenobiotik menjadi inaktif oleh enzim sitokrom P450 dan fase 2 atau fase konjugasi yang mengubah xenobiotik inaktif menjadi zat larut dalam air memudahkan proses eksresi melalui empedu dan urin (Untu, 2022). Hasil samping dari proses detoksifikasi fase 1 adalah radikal bebas oksigen spesies (ROS). Radikal bebas ini akan dinetralkan oleh antioksidan endogen menjadi senyawa yang lebih netral. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan maka akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang menginduksi kematian dari sel (nekrosis atau apoptosis) (Riana, 2023). Nekrosis dari sel hepatosit akan menyebabkan keluarnya *Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamate Pyruvate Transaminase* (SGPT) ke dalam darah sehingga dapat diukur kadarnya didalam darah. Peningkatan kadar

Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase (SGOT) >100 U/L dan Serum Glutamate Pyruvate Transaminase (SGPT) >50 U/L mengindikasikan adanya kerusakan dari sel hepar (Sigit, 2024).

Salah satu obat-obatan yang termasuk dalam xenobiotik adalah parasetamol. Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang paling umum dikonsumsi oleh masyarakat untuk pengobatan nyeri akut maupun kronis (Ohashi, 2020). Penggunaan parasetamol jangka panjang yang dikombinasikan dengan kodein digunakan untuk perawatan paliatif pada pasien kanker dengan nyeri ringan hingga sedang di poli paliatif puskesmas Kota Surabaya (Herawati, 2018), namun demikian konsumsi parasetamol dosis terapi 4 g/hari dalam jangka panjang yaitu lebih dari 7-14 hari akan meningkatkan risiko terjadinya kerusakan dari organ, terutama hepar. Pemberian parasetamol pada lansia wanita usia 69 tahun dengan dosis terapi 2,6 g/hari selama 6 hari menyebabkan kondisi hepatotoksitas akut yang ditandai dengan peningkatan kadar SGOT mencapai 808 dan SGPT 1359 melebihi kadar normal (Boudrias-Dalle, 2023). Laporan kasus oleh Lee (2022) pemberian parasetamol dosis terapi pada wanita usia 60 tanpa riwayat penyakit hati dengan dosis total 13 g secara intravena selama 6 hari (pemberian <1 g dengan jarak minimal 6 jam) dirawat di rumah sakit dengan obstruksi kolon ganas parsial menyebabkan kondisi hepatotoksik akut ditandai dengan kimia darah SGOT 2974 U/L, SGPT 4415 U/L, dan bilirubin total 2,78 mg/dL. Parasetamol akan dimetabolisme di hepar yang dibantu oleh enzim sitokrom P450 hingga membentuk *N-Asetil-P-Benzoquinoneimine* (NAPQI). Apabila parasetamol dikonsumsi secara overdosis maka akan terjadi penumpukan NAPQI yang bersifat radikal bebas sehingga terjadi stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel hepatosit (McGill, 2019).

Stres oksidatif yang disebabkan oleh adanya radikal bebas ini dapat dinetralkan dengan senyawa antioksidan. Tanaman herbal yang terkenal di lingkungan masyarakat terbukti secara ilmiah memiliki banyak manfaat yaitu daun sirsak. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki lebih dari 200 kandungan senyawa aktif. Senyawa dominan yang terkandung yaitu flavonoid, alkaloid, dan fenol sebagai antioksidan yang memiliki efek hepatoprotektor yang dapat menghambat terjadinya pembentukan radikal bebas. Rebusan daun sirsak

digunakan sebagai obat tradisional di negara Madagascar untuk mengatasi penyakit hepar, malaria, dan penyakit jantung (Coria-Tellez, 2018). Untuk menghilangkan rasa pahit daun sirsak dapat dikombinasikan dengan minuman tradisional yang memiliki rasa manis dan asam serta telah terbukti tinggi akan senyawa antioksidan yaitu kombucha. Kombucha merupakan minuman berbahan daun teh dan gula yang telah difermentasi oleh *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* (SCOBY) yang akan menghasilkan rasa asam. Kombucha ini banyak dikonsumsi oleh masyarakat di negara Cina, Korea, dan Jepang sebagai produk minuman herbal. Kandungan senyawa aktif dari kombucha antara lain senyawa fenol, asam organik, vitamin, etanol, dan mineral (Júnior, 2022). Senyawa fenol yang terdapat dalam kombucha lebih aktif dibandingkan senyawa fenol dari ekstrak air atau ekstrak etanol akibat metabolisme dari bakteri asam laktat yang terkandung dalam kombucha (Suhardini, 2016). Kombucha diketahui mempunyai efek farmakologi sebagai antioksidan, anti hiperlidemia, anti diabetik, anti inflamasi, dan anti bakteri (Riswanto, 2020). Kadar total fenol pada campuran kombucha daun sirsak dan bunga telang sebesar 155,97 mg E GA/g yang lebih tinggi daripada infusa daun sirsak dan bunga telang (Damayanti, 2024).

Belum adanya obat yang efektif sebagai hepatoprotektor terhadap kerusakan sel hepar serta belum adanya penelitian mengenai pemanfaatan kombucha daun sirsak sebagai hepatoprotektor, maka penelitian ini akan membuktikan efek hepatoprotektor dari kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) melalui pengukuran kadar *Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamate Pyruvate Transaminase* (SGPT) tikus wistar putih jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik untuk membuat hewan coba model hepatotoksik.

1.2. Rumusan masalah

1. Apakah pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) menyebabkan penurunan kadar SGOT serum darah tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik?

2. Apakah pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) menyebabkan penurunan kadar SGPT serum darah tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik?

1.3. Tujuan

1. Membuktikan efek kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan kadar SGOT serum darah tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik.
2. Membuktikan efek kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan kadar SGPT serum darah tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah terkait pengembangan penelitian selanjutnya mengenai kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai hepatoprotektor.

1.4.2. Manfaat Praktis

Sebagai sarana informasi dan edukasi kepada masyarakat umum tentang pemanfaatan kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai hepatoprotektor yang bersifat preventif pada kasus *Drug Induced Liver Injury*.

BAB VII

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan pada penelitian ini disimpulkan bahwa:

1. Pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) 0,5 mL, 1 mL, 1,5 mL dapat menurunkan kadar SGOT tikus wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik.
2. Pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) 0,5 mL, 1 mL, 1,5 mL mampu menurunkan kadar SGPT tikus wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

7.2. Saran

Saran terhadap penelitian yang akan dilakukan kedepannya yaitu:

1. Melakukan penelitian sejenis dengan pemberian parasetamol dosis toksik lebih lama.
2. Menaruh satu tikus untuk satu kandang sehingga tidak terjadi perkelahiran antar tikus yang dapat menyebabkan kondisi stres sehingga mempengaruhi hasil penelitian.
3. Melakukan pengukuran asupan makan untuk mengukur berat badan tikus wistar.
4. Melakukan uji toksisitas kombucha daun sirsak untuk mengetahui dosis maksimal yang aman untuk dikonsumsi.

Daftar Pustaka

- Adri, D., Hersoelistyorini, W., Suyanto, A. (2013). Aktivitas Antioksidan dan Sifat Organoleptik Teh Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Berdasarkan Variasi Lama Pengeringan. *Jurnal Pangan Dan Gizi*, Vol. 4, 1-12.
- Allison R, Guraka A, Shawa IT, Tripathi G, Moritz W, Kermanizadeh A. (2023). Drug induced liver injury—a 2023 update. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*. Vol. 26. p. 442–467.
- Aloulou A, Hamden K, Elloumi D, Ali MB, Hargafi K, Jaouadi B, et al. (2012). Hypoglycemic and Antilipidemic Properties of Kombucha Tea in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 12. p. 63.
- Amriani A, Fitrya, Novita RP, Caniago D. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Akar Kabau (*Archidendron bubalinum* (Jack) I.C. Nielsen) Terhadap Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa. *Jurnal Penelitian Sains*. Vol. 23. p. 102–109.
- Anantachoke, N., Duangrat, R., Sutthiphakul, T., Ochaikul, D., & Mangmool, S. (2023). Kombucha Beverages Produced from Fruits, Vegetables, and Plants: A Review on Their Pharmacological Activities and Health Benefits. *In Foods* (Vol. 12, Issue 9).
- Bateman, D. N., Dear, J. W. (2017). Outcomes From Massive Paracetamol Overdose: A Retrospective Observational Study. *In British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 83, Issue 6, pp. 1163–1165).
- Beeton C, Garcia A, Chandy KG. (2007). Drawing blood from rats through the saphenous vein and by cardiac puncture. *Journal of Visualized Experiments*. Vol. 7. p. 1-2.
- Chalasani, N., Bonkovsky, H. L., Fontana, R., Lee, W., Stolz, A., Talwalkar, J., Reddy, K. R., Watkins, P. B., Navarro, V., Barnhart, H., Gu, J., Serrano, J., Ahmad, J., Bach, N., Bansal, M., Barnhart, H. X., Beavers, K., Calvo, F. O., Chang, C., Van Raaphorst, R. (2015). Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*, 148(7), 1340-1352.

- Chong AQ, Chin NL, Talib RA, Basha RK. (2024). Modelling pH Dynamics, SCOBY Biomass Formation, and Acetic Acid Production of Kombucha Fermentation Using Black, Green, and Oolong Teas. *Processes*. Vol. 12. p. 1301.
- Claudia Elvandasari Yanuwar, N., Hakim, R., & Sri Damayanti, D. (2016). Efek minyak atsiri daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap kadar SGOT dan SGPT serum tikus wistar jantan yang diinduksi rifampisin. *Journal of Islamic Medicine Research*. Vol. 1. P. 47-51.
- Coria-Téllez, A. V., Montalvo-Gonzalez, E., Yahia, E. M., & Obledo-Vázquez, E. N. (2018). *Annona muricata*: A Comprehensive Review on Its Traditional Medicinal Uses, Phytochemicals, Pharmacological Activities, Mechanisms of Action and Toxicity. *Arabian Journal of Chemistry* (Vol. 11, Issue 5, pp. 662–691).
- Damayanti DS, Bintari YR. (2024). Antibacterial And Antioxidant Potential of Three Kinds of Kombucha. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. Vol. 24. p. 37228.
- Drake L., R., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. M. (2020). *Gray's Anatomy for Student* (4th ed.). Elsevier. 328-330.
- Fadilaturahmah, Rahayu R, Santoso P. (2025). Anti-Inflammatory Effects of Velvet Bean Leaves Ethanolic Ointment (*Mucuna pruriens* L. (Dc.)) on Mice Leukocytes Level. *AL-KAUNIYAH: Jurnal Biologi*. Vol 18. p. 65–75.
- Falahuddin, I., Apriani, I., & Nurfadilah. (2017). Pengaruh Proses Fermentasi Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Vitamin C. *Jurnal Biota*, 3(2), 90.
- Federer W. (1991). Statistics and Society: Data Collection and Interpretation. 2nd ed. (2nd ed.). *Marcel Dekker*. Vol 1. P. 1-9.
- Freo, U., Ruocco, C., Valerio, A., Scagnol, I., Nisoli, E. (2021). Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 15).
- Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., El-Shemy, H. A. (2017). *Annona muricata*: Is the Natural Therapy to Most Disease Conditions Including Cancer Growing In Our Backyard? A Systematic Review of Its Research History and Future

- Prospects. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* (Vol. 10, Issue 9, pp. 835–848).
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (R. Grultow, Ed.; 14th ed.). Elsevier. 871-876.
- Habib Barkah, M., Sri Damayanti, D., & Hakim, R. (2021). Pengaruh Lama Fermentasi Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. *Journal of Islamic Medicine Research*. Vol 2. P. 25-30.
- Hasanah, U., & Dyah Wijayanti, E. (2020). Toksisitas akut kombucha daun tin (*Ficus carica*) berdasarkan nilai LC50 terhadap larva udang (*Artemia salina*). *Pharmacy Medical Journal*, Vol 3, 1, 1-5.
- Hendrawati A. (2017). Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) as a Therapeutical Target in Type-2 Diabetes Mellitus: A Review. *Indonesian Biomedical Journal*. Vol. 9. p. 73–77.
- Hopkins, R. E., Dobbin, M., Pilgrim, J. L. (2018). Unintentional Mortality Associated with Paracetamol and Codeine Preparations, With and Without Doxylamine, in Australia. *Forensic Science International*, 282, 122–126.
- Huang, X.-J., Choi, Y.-K., Im, H.-S., Yarimaga, O., Yoon, E., Kim, H.-S. (2006). Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques. *Sensors*. Vol. 6. P. 756-782.
- Ivanišová, E., Meňhartová, K., Terentjeva, M., Harangozo, L., Kántor, A., Kačániová, M. (2020). The Evaluation of Chemical, Antioxidant, Antimicrobial and Sensory Properties of Kombucha Tea Beverage. *Journal of Food Science and Technology*, 57(5), 1840–1846.
- Jones, D. P. (2008). Radical-Free Biology of Oxidative Stress. *American Journal of Physiology- Cell Physiology* (Vol. 295, Issue 4).
- Júnior JC da S, Meireles Mafaldo Í, de Lima Brito I, Tribuzy de Magalhães Cordeiro AM. (2022). Kombucha: Formulation, chemical composition, and therapeutic potentialities. *Current Research in Food Science*. Vol. 5. p. 360–365.
- Kamilatussaniah, Yuniastuti, A., Iswari, R. (2015). Pengaruh Suplementasi Madu Kelengkeng Terhadap Kadar TSA dan MDA Tikus Putih yang Diinduksi Timbal (Pb). *Jurnal MIPA* (Vol. 38, Issue 2).

- Katarey, D., Verma, S. (2016). Drug-Induced Liver Injury. *Royal College of Physicians*, 16(6), 104–109.
- Kim, W. R., Flamm, S. L., Di Bisceglie, A. M., Bodenheimer, H. C. (2008). Serum Activity of Alanine Aminotransferase (ALT) As an Indicator of Health and Disease. *Hepatology* (Vol. 47, Issue 4, pp. 1363–1370).
- Labola, Y. A., Puspita, D. (2017). Peran Antioksidan Karotenoid Penangkal Radikal Bebas Penyebab Berbagai Penyakit. *Farmasetika*, 2(2).
- 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. *Prosiding Seminar Nasional Unimus*. Vol. 3. P. 715-730.
- Loho, I. M., & Hasan, I. (2014). Drug-Induced Liver Injury-Tantangan Dalam Diagnosis. *Continuing Medical Education*, 41(3).
- Lutfiah, I. W., Lestari, T., & Laili Dwi, N. (2023). Uji Aktivitas Anti-Inflamasi Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 3, 2964–6154.
- Manatar AF, Wangko S, Kaseke MM. (2013). Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar yang Diberi Virgin Coconut Oil Dengan Induksi Parasetamol. *Jurnal Biomedik (JBM)*. Vol 5. p. 60–67.
- Mayang, A., Ahwan, A., Reni, A. (2021). Uji Toksisitas Akut Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada Hewan Uji Mencit (Vol. 10, Issue 1).
- McGill MR, Jaeschke H. (2019). Animal models of drug-induced liver injury. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Vol. 1865. p. 1031–1039.
- Mescher, A. L. (2016). Junqueira's Basic Histology Text and Atlas (14th ed.). *McGraw-Hill Education*. 335-345.
- Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 16, Issue 7, pp. 15625–15658).

- Moniaga, F. S., Awaloei, H., Posangi, J., & Bara, R. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Alloxan. *EBiomedik*, 2(1).
- Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhillah, F. N., Zuhrotun, A., Amalia, R., Hadisaputri, Y. E. (2022). Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules* (Vol. 27, Issue 4).
- Ndrepepa G. (2021). Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease - A narrative review. *J Lab Precis Med*. Vol. 6. p. 20–93.
- Nurkhasanah, Bachri MS, Yuliani S. (2023). Antioksidan dan Stres Oksidatif. *UAD PRESS*. Vol. 1. p. 1-47.
- Ohashi N, Kohno T. (2020). Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 11. P. 1-5.
- Pham-Huy, L. A., He, H., Pham-Huy, C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2).
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* (Vol. 30, Issue 1, pp. 11–26).
- Pranata, J. R., Mariadi, I. K., Somayana, G. (2019). Prevalensi dan Gambaran Umum Drug-Induced Liver Injury Akibat Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien Tuberkulosis RSUP Sanglah Denpasar Periode Agustus 2016 - Juli 2017. *Jurnal Medika Udayana*, 8.
- Ramachandran A, Jaeschke H. (2017). Mechanisms of Acetaminophen Hepatotoxicity and Their Translation to the Human Pathophysiology. *J Clin Transl Res*. Vol. 3. p. 157–169.
- Rejeki, P. S., Putri, E. A. C., Prasetya, R. E. (2018). Ovariektomi Pada Tikus dan Mencit (N. L. Pratiwi, Ed.; 1st ed.). *Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)*. 1-5.
- Riswanto, D., & Rezaldi, D. F. (2020). Studi Kritis Tingkat Kehalalan Minuman Kombucha. *Jurnal Lentera*, 2(2), 207–2016.

- Rotundo, L., Pyrsopoulos, N. (2020). Liver Injury Induced by Paracetamol and Challenges Associated with Intentional and Unintentional Use. *World Journal of Hepatology*, 12(4), 125–136.
- Saraswati, T. R., Tana, S., Isdadiyanto, S. (2018). Pakan Organik dan Metabolisme Pada Puyuh. Universitas Diponegoro. 107-110.
- Saxena, M., Saxena, J., Nema, R., Singh, D., & Gupta, A. (2013). Phytochemistry of Medicinal Plants. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(6).
- Sherwood, L. (2016). Human Physiology From Cells to Systems (9th ed.). *Cengage Learning*. 593-599.
- Sigit Prasuma G, Qotrunnada N, Lintang Charisma S. (2024). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Herba Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) terhadap Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. Vol. 20. p. 183-188.
- Smith J. B., Mangkoewidjojo S. (1998). Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. Tikus Laboratorium (*Ratus norvegicus*). Penerbit Universitas Indonesia. 1-5.
- Soviana, E., Rachmawati, B., Suci, N. (2014). Pengaruh Suplementasi B-Carotene Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Kadar Malondialdehida Pada Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Gizi Indonesia*, 2(2), 41–46.
- Standring, S. (2016). Gray's Anatomy the Anatomical Basis of Clinical Practice (S. Standring, Ed.; 41st ed.). Elsevier. 1160-1171.
- Suhardini PN, Zubaidah E. (2016). Studi Aktivitas Antioksidan Kombucha Dari Berbagai Jenis Daun Selama Fermentasi. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. Vol. 4. p. 221-229.
- Sukohar A, Umiana Soleha T, Hafizfadillah D. (2019). Pengaruh Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) Sebagai Antioksidan Terhadap Kadar SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) serta SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) Tikus Galur Sprague dawley yang Diinduksi Parasetamol. *JK Unila*. Vol. 3. p. 123.

- Sulistiyowati, E., Purnomo, Y., Nuri, S., & Audra, F. (2013). Pengaruh Diet Sambal Tomat Ranti pada Struktur dan Fungsi Hepar Tikus yang Diinduksi Tawas. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(3), 156–162.
- Syapitri, H., Amila, Aritonang, J. (2021). Buku Ajar Metodologi Penelitian Kesehatan (1st ed.). *Ahlimedia Press*. (1) 125-126.
- Teschke, R., & Danan, G. (2018). Molecular Research on Drug Induced Liver Injury. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 1).
- Thapa, B. R., Walia, A. (2007). Symposium: Newer Diagnostic Tests Liver Function Tests and their Interpretation. *Indian Journal of Pediatrics* (Vol. 74).
- Tujios, S. R., & Lee, W. M. (2018). Acute Liver Failure Induced by Idiosyncratic Reaction to Drugs: Challenges in Diagnosis and Therapy. *Liver International* (Vol. 38, Issue 1, pp. 6–14).
- Untu, I. M., Rarumangkay, J., Hanna, Y., Kowel, S. (2022). Bioakumulasi Senyawa Xenobiotik (F. R. Wolayan, Ed.). CV. Patra Media Grafindo Bandung.
- Wibawa, J. C., Wati, L. H., Arifin, M. Z. (2020). Mekanisme Vitamin C Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Aktivitas Fisik. *JOSSAE: Journal of Sport Science and Education*, 5(1), 57.
- Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. (2018). Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biology*. Vol. 17. p. 274–283.
- Yuliana. (2014). Hepatoprotective Property of Kombucha Tea. *Medicina*. Vol. 45. p. 99–101.
- Zubaidah E, Fibrianto K, Dwiki Kartikaputri S. (2021). Potensi Kombucha Daun Teh (*Camellia sinensis*) dan Kopi Robusta (*Coffea robusta*) Sebagai Minuman Probiotik. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia*. Vol. 8. p. 185-195.
- Zulizar, A. A. (2013). Pengaruh Parasetamol Dosis Analgesik Terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, Vol. 2, 1–15.