



**HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL DAUN DAN BUAH KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
PADA TIKUS YANG DI INDUKSI ALKOHOL**

Hendro Pranoto, Meida Nugrahalia

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan
Email korespondensi: hendrop.unimed77@gmail.com

Diterima: Desember 2019; Direvisi: Juni 2020; Disetujui: Juli 2020

ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi hepatoprotektif ekstrak etanol daun kersen (EEDK) dan ekstrak etanol buah kersen (EEBK) pada tikus putih (*Rattus norvegicus* Sprague Dawley strain). 30 ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok I (diberikan 10 mL / KgBB CMC 0.5%); kelompok II (diberikan 3 mL alkohol 30%); kelompok III (diberikan 25 mg / KgBB silymarin and 3 mL alkohol 30%); kelompok IV (500 mg / KgBB EEDK and 3mL alkohol 30%) and kelompok V (500 mg / KgBB EEBK and 3 mL alkohol 30%) selama 15 hari. Parameter yang diukur meliputi indeks organ hati, histopatologi hati, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, SGPT, ALP, total protein and albumin. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Tukey menggunakan SPSS versi 22. Hasil penelitian menunjukkan penurunan yang signifikan pada indeks organ hati, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, SGPT and ALP jika dibandingkan dengan tikus yang di induksi dengan alkohol (kelompok II). Total protein dan albumin mengalami peningkatan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok II. Hasil skrining fitokimia bahwa pada daun dan buah kersen mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, fenol dan terpenoid. Dapat disimpulkan bahwa baik EEDK dan EEBK berpotensi sebagai hepatoprotektif pada tikus yang diinduksi alkohol.

Kata Kunci: Daun Kersen, Buah Kersen, Hepatoprotektif

**HEPATOPROTECTIVE ETHANOL EXTRACTS OF KERSEN (*Muntingiacalabura L.*) LEAVES AND FRUIT
IN ALCOHOL-INDUCED RATS**

ABSTRACT

This study was conducted to determine the hepatoprotective potential of ethanol extract of Kersen leaves (EEKL) and ethanol extract of Kersen fruits (EEKF) in laboratory rats (*Rattus norvegicus* Sprague Dawley strain). 30 rats were divided into 6 groups namely group I (given 10mL/KgBW CMC 0.5%); group II (given 3mL 30% alcohol); group III (given 25 mg / KgBW silymarin and 3 mL of 30% alcohol); group IV (given 500 mg/kg BW of EEKL and 3mL of 30% alcohol); and group V (given 500 mg/kg BW of EEKF and 3mL of 30% alcohol) for 15 days. The parameters measured included the index of the liver, liver histopathology, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, SGPT, ALP, total protein, and albumin. The obtained data were analyzed using ANOVA and Tukey test using SPSS version 22. From the results of the study, it was found that there was a significant decrease in the index of the liver, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, SGPT, and ALP compared to the rats induced with alcohol (group II). Total protein and albumin experienced a significant increase compared to group II. Phytochemical screening results showed that the leaves and cherries contain an alkaloid, flavonoid, phenols, and terpenoids. Thus, it can be concluded that both EEKL and EEKF have the potential to be hepatoprotective in alcohol-induced rats.

Keywords: Kersen leaves, Kersen fruit, hepatoprotective

Pendahuluan

Kerusakan organ hepar dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti infeksi, obat-obatan tertentu, lingkungan dan faktor sosial seperti alkoholism (Ali *et al.*, 2004). Minuman beralkohol baik legal maupun ilegal merupakan masalah besar di Indonesia karena dikonsumsi oleh berbagai tingkatan sosial ekonomi, baik yang kaya maupun yang miskin (Nurwijaya & Zullies, 2009). Meminum alkohol secara berlebihan dapat merusak semua organ tubuh dan jaringan hepar merupakan lokasi yang mengalami kerusakan terparah karena merupakan jalur utama metabolisme etanol (Lieber, 2000). Konsumsi alkohol akan meningkatkan peroksidasi lipid (Nanji *et al.*, 2003). Kerusakan struktur dan integritas membran sel hepatosit akibat peroksidasi lipid berkaitan dengan peningkatan kadar enzim GGT (*gamma-glutamyl transferase*), SGPT (*glutamate pyruvate transaminase*), SGOT (*glutamate oxaloacetate transaminase*), ALP (*alkaline phosphatase*) dan total bilirubin (Singh & Gupta, 2011).

Evaluasi aktivitas hepatoprotektif melalui aksi antioksidan merupakan fokus penelitian tanaman obat saat ini (Singh & Gupta, 2011). Konsumsi herbal untuk terapi pengobatan di seluruh dunia mengalami peningkatan sehingga sangatlah penting untuk mengembangkan obat-obatan yang bersumber dari bahan alam (Said *et al.*, 2002).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai hepatoprotektif adalah kersen (*Muntingia calabura L.*). Mahmood *et al.* (2014a) mengatakan bahwa daun, batang, kulit batang, bunga, buah dan akar tanaman kersen sudah digunakan secara tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit. Di Indonesia, tanaman kersen sudah digunakan secara tradisional untuk mengobati asam urat, obat batuk dan luka bakar (Handayani & Sentat, 2016). Sudargo *et al.* (2017) mengatakan bahwa jus buah kersen berpotensi untuk terapi nutrisi pada pasien dengan kondisi hiperlipidemia. Senyawa flavonoid, tannin dan fenol memiliki aktivitas antioksidan (Amic *et al.*, 2003; Toul *et al.*, 2016; Lin *et al.*, 2015). Daun dan buah kersen diketahui memiliki aktivitas antioksidan (Puspitasari & Wulandari, 2017; Sami *et al.*, 2017; Farida & Sari, 2009; Triswaningsih *et al.*, 2015). Aktivitas hepatoprotektif ekstrak metanol daun kersen pada tikus yang diinduksi parasetamol sudah dilakukan oleh Mahmood *et al.*, (2014b). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi hepatoprotektif ekstrak etanol daun dan buah kersen pada tikus putih *Spraguey Dawley* yang diinduksi alkohol.

Bahan dan Metode

Daun yang digunakan adalah daun tua karena memiliki aktifitas antioksidan yang sangat kuat (Kuntorini *et al.*, 2013). Buah yang digunakan adalah buah yang masih mentah karena kandungan senyawa flavonoidnya lebih tinggi dari pada buah yang sudah matang (Kubola *et al.*, 2011).

Daun kersen yang telah di pilih, kemudian di keringkan pada tempat yang tidak terkena cahaya matahari langsung. Untuk pembuatan ekstrak etanol buah kersen, terlebih dahulu buah kersen di *blanching* pada suhu 75 - 95°C selama 30 detik selanjutnya dibekukan selama 24 jam. Buah kersen yang sudah beku di keringkan menggunakan *freeze dryer* selama 48 jam dengan kadar air \pm 10% selanjutnya dipotong-potong. Simplisia (daun dan buah) ini kemudian di haluskan dan dimasukkan ke dalam maserator selama 48 jam dalam larutan etanol. Selanjutnya dilakukan pemekatan ekstrak encer dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C. Hasil ekstraksi di gunakan untuk uji hepatoprotektif. Deteksi senyawa alkaloid, fenol, terpenoid dan flavonoid secara kualitatif pada daun dan buah kersen berdasarkan Singh *et al.* (2017) dan Ajiboye *et al.* (2013).

Dosis ekstrak etanol daun dan buah ditetapkan berdasarkan hasil penelitian Mahmood *et al.* (2014b) dan rancangan penelitian diadaptasi dari Singh & Gupta (2011). Sebanyak 30 ekor tikus putih digunakan dalam penelitian ini yang dibagi menjadi enam kelompok yaitu Kelompok I, diberikan 10 mL/KgBB CMC 0,5% ; Kelompok II, diberikan 3 mL alkohol 30%; Kelompok III, diberikan 25 mg/KgBB sylimarin dan 3 mL alkohol 30%; Kelompok IV, diberikan 500 mg/KgBB EEDK dan 3mL alkohol 30% dan Kelompok V, diberikan 500mg/KgBB EEBK dan 3 mL alkohol 30% selama 15 hari. Pada hari ke-16 dilakukan penimbangan berat badan, pengambilan sampel darah dan terminasi untuk penimbangan organ hepar untuk menentukan indeks hepar (berat hepar x 100/berat badan).

Pengambilan sampel darah melalui sinus orbitalis kemudian sampel darah di sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Kadar albumin dan total protein ditentukan secara kuantitatif dengan metode kolorimetri (Lowry *et al.*, 1951). Kadar SGPT diukur menggunakan spektrofotometri dengan metode Reitman & Frankel (1957). Serum ALP diukur dengan metode King & Armstrong (1934). Penentuan total bilirubin dan bilirubin yang terkonjugasi menggunakan metode Balistrei & Shaw (1987). Kadar bilirubin yang tidak terkonjugasi dihitung berdasarkan selisih antara total bilirubin dan bilirubin terkonjugasi.

Pembuatan preparat histologi menggunakan metode parafin dan pewarnaan

Hematoksilin-Eosin (Clark, 1973). Analisis data menggunakan ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji Tukey. Semua data dianalisis menggunakan program SPSS versi 22.

Hasil dan Pembahasan

Hasil skrining yang ditampilkan pada tabel 1 memperlihatkan bahwa baik EEDK maupun EEBK mengandung senyawa alkaloid, fenol, terpenoid dan flavonoid.

Tabel 1. Hasil Analisis fitokimia Fitokimia EEDK dan EEBD

Sampel tanaman	Alkaloid	Fenol	Terpenoid	Flavonoid
Daun	+	+	+	+
Buah	+	+	+	+

Keterangan : tanda + menunjukkan keberadaan senyawa

Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun dan buah kersen terhadap indeks hepar disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Pengaruh EEDK dan EEBK terhadap indeks hepar pada tikus putih yang diinduksi alkohol

Kelompok	Berat badan (gr)	Berat hepar (gr)	Indeks hepar
I (Normal)	217,12±3,46	6,27±0,24	2,89±0,10 ^a
II (Alkohol)	220,48±3,33	9,15±0,56	4,15±0,15 ^b
III (Alkohol + 25 mg/KgBB sylimarin)	209,16±3,20	6,27±0,84	3,00±0,09 ^{ac}
IV (Alkohol + 500 mg/KgBB EEDK)	241,21±3,11	7,55±0,72	3,13±0,06 ^{cd}
V (Alkohol + 500 mg/KgBB EEBK)	204,26±4,31	6,7±0,68	3,28±0,05 ^d

Keterangan : masing-masing nilai menunjukkan hasil rata-rata ± standar deviasi, (n=6). Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan (p<0,05).

Pemberian 25mg/KgBB sylimarin (kelompok III), 500 mg/KgBB EEDK (kelompok IV) dan 500 mg/KgBB EEBK (kelompok V) mampu menurunkan nilai indeks hepar secara signifikan jika dibandingkan dengan tikus yang diinduksi alkohol (kelompok II). Penurunan nilai indeks hepar pada pemberian EEDK lebih baik jika

dibandingkan dengan pemberian EEBK meskipun tidak berbeda signifikan. Namun demikian, pemberian 25 mg/KgBB sylimarin memiliki efek yang lebih baik dalam menurunkan nilai indeks hepar jika dibandingkan dengan kelompok V dan memiliki kemampuan yang sama dengan kelompok IV.

Tabel 3. Pengaruh pemberian EEDK dan EEBK terhadap kadar protein total, albumin, SGPT dan ALP pada tikus yang diinduksi alkohol

Kelompok	Parameter			
	Total Protein (mg/dl)	Albumin (gr/dl)	SGPT	ALP
I (Normal)	9,24±1,68 ^a	4,41±0,56 ^a	68,83±4,29 ^a	72,16±12,48 ^a
II (Alkohol)	5,62±0,89 ^b	2,96±0,40 ^b	86,51±1,71 ^b	88,66±1,36 ^b
III (Alkohol + 25 mg/KgBB sylimarin)	7,81±1,25 ^a	4,89±0,61 ^a	68,75±1,77 ^a	74,16±9,43 ^{ab}
IV (Alkohol + 500 mg/KgBB EEDK)	8,80±1,01 ^a	3,81±0,36 ^{ac}	73,38±6,31 ^c	73,00±8,64 ^a
V (Alkohol + 500 mg/KgBB EEBK)	7,82±0,60 ^a	3,52±0,48 ^{bc}	76,63±2,59 ^{cd}	75,33±10,17 ^{ab}

Keterangan : masing-masing nilai menunjukkan hasil rata-rata ± standar deviasi, (n=6). Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan (p<0,05).

Pengaruh pemberian EEDK dan EEDB terhadap kadar protein total, albumin, SGPT dan ALP pada tikus yang diinduksi alkohol disajikan pada tabel 3. Pemberian 25mg/KgBB sylimarin (kelompok III), 500 mg/KgBB EEDK (kelompok IV) dan 500 mg/KgBB EEBK (kelompok V) mampu meningkatkan kadar protein total dan albumin jika dibandingkan dengan tikus yang diinduksi alkohol (kelompok II). Kadar albumin dan ALP mengalami penurunan setelah pemberian 25mg/KgBB sylimarin (kelompok III), 500 mg/KgBB EEDK (kelompok IV) dan 500 mg/KgBB EEBK (kelompok

V) jika dibandingkan dengan tikus yang diinduksi alkohol (kelompok II). Peningkatan kadar albumin setelah pemberian 500 mg/KgBB EEBK lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian 25mg/KgBB sylimarin. Penurunan kadar SGPT setelah pemberian sylimarin lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian EEDK dan EEBK. Namun demikian, Sylimarin, EEDK serta EEBK memiliki kemampuan yang sama dalam meningkatkan kadar protein total, albumin dan menurunkan kadar SGPT dan ALP.

Tabel 4. Pengaruh EEDK dan EEBK terhadap kadar Bilirubin total, Bilirubin direk dan Bilirubin indirek.

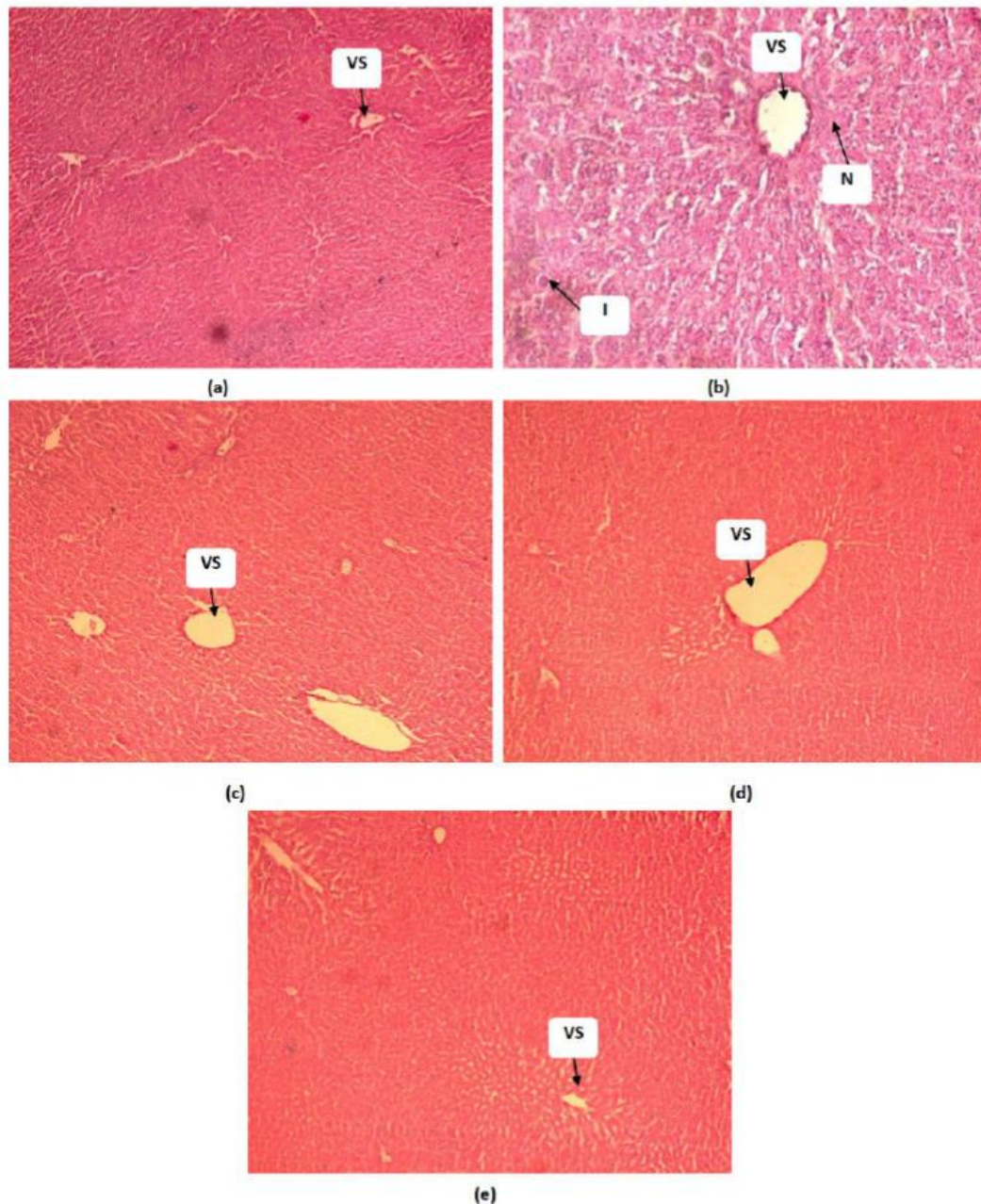
Kelompok	Parameter		
	Bilirubin Total ($\mu\text{mol/L}$)	Bilirubin direk ($\mu\text{mol/L}$)	Bilirubin indirek ($\mu\text{mol/L}$)
I (Normal)	2,68 \pm 0,40 ^a	2,11 \pm 0,13 ^a	0,56 \pm 0,12 ^a
II (Alkohol)	4,92 \pm 0,20 ^b	3,10 \pm 0,36 ^b	1,82 \pm 0,36 ^b
III (Alkohol + 25 mg/KgBB sylimarin)	2,71 \pm 0,23 ^a	1,75 \pm 0,09 ^a	0,95 \pm 0,23 ^{ac}
IV (Alkohol + 500 mg/KgBB EEDK)	2,76 \pm 0,24 ^a	1,80 \pm 0,06 ^a	0,99 \pm 0,29 ^c
V (Alkohol + 500 mg/KgBB EEBK)	2,86 \pm 0,13 ^a	1,83 \pm 0,09 ^a	1,03 \pm 0,10 ^c

Keterangan : masing-masing nilai menunjukkan hasil rata-rata \pm standar deviasi, (n=6). Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Pengaruh pemberian EEDK dan EEDB terhadap kadar bilirubin total, bilirubin direk dan bilirubin indirek pada tikus yang diinduksi alkohol disajikan pada tabel 4. Pemberian sylimarin, EEDK dan EEBK dapat menurunkan protein, albumin, total bilirubin, bilirubin direk, bilirubin indirek jika dibandingkan dengan kelompok II (kerusakan hepar yang diinduksi alkohol). Pemberian sylimarin, EEDK dan EEDK memiliki kemampuan

yang sama dalam menurunkan kadar total bilirubin, bilirubin direk, bilirubin indirek.

Studi histopatologi menunjukkan bahwa jaringan hati pada tikus yang diinduksi alkohol menunjukkan adanya inflamasi dan nekrosis pada hepatosit. Pemberian EEDK dan EEDK berhasil memulihkan kerusakan jaringan hati yang diinduksi oleh alkohol.



Gambar 1. Pengamatan mikroskopis jaringan hati setelah pemberian EEBK dan EEDK pada tikus yang diinduksi alkohol : (a) normal, (b) jaringan hati yang diinduksi alkohol menunjukkan adanya nekrosis dan inflamasi, (c) pemberian silymarin 25 mg/KgBB menunjukkan histologi normal, (d) pemberian EEBK 500 mg/KgBB menunjukkan histologi normal, (e) pemberian EEDK 500 mg/KgBB menunjukkan histologi normal. VS = Vena sentralis, N = Nekrosis, I = Inflamasi.

Peningkatan kadar SGPT, ALP, total bilirubin, bilirubin direk, bilirubin indirek, total protein serta albumin pada tikus yang di induksi alkohol merupakan tanda terjadinya kerusakan hati (Bagban *et al.*, 2012). Minuman beralkohol utamanya di metabolisme pada sel-sel parenkim hepatosit yang membentuk 70% dari massa organ hati (Jones, 1996). Menurut O sna *et al* (2017) bahwa enzim-enzim yang mengkatalisis oksidasi alkohol, seperti *alcohol dehidrogenase* (ADH) dan sitokrom P₄₅₀ 2E1 atau CYP 2E1 akan mengalami peningkatan

tajam sehingga menghasilkan asetaldehid. Asetaldehid ini sangat reaktif dan toksik karena dapat berikatan dengan albumin (Donohue *et al.*, 1983), fosfolipid (Kenney, 1982) dan asam nukleat (Brooks & Zakhari, 2014). Mauch *et al* (1986) menegaskan bahwa asetaldehid dapat merusak pada tingkat enzim secara *in vitro* sehingga berpotensi merusak pada tingkat subseluler bahkan seluler. Semakin banyak CYP 2E1 yang dibentuk maka semakin banyak pula asetaldehid yang dihasilkan dan tidak hanya itu, beragam *reactive*

oxygen species (ROS) juga dihasilkan (Osna *et al.*, 2017). Peningkatan molekul ROS akan menciptakan kondisi yang disebut stres oksidatif, dimana laju pembentukan ROS melebihi kapasitas jaringan hati untuk menetralsirkannya. Gilgun-Sherki *et al.* (2001) mengatakan bahwa antioksidan endogen tidak cukup efektif menurunkan stres oksidatif sehingga dibutuhkan juga antioksidan eksogen.

Stres oksidatif akan diperparah jika pembentukan ROS mengalami reaksi sekunder dengan protein dan lipid yang kemudian akan membentuk lipid peroksida (Osna *et al.*, 2017). Situnayake *et al.* (2011) juga menegaskan bahwa konsumsi alkohol yang berlebihan dapat menyebabkan infalamsi hati dan peroksidasi lipid. Peningkatan peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan jaringan dan kegagalan mekanisme pertahanan antioksidan untuk mencegah pembentukan radikal bebas yang berlebihan serta menimbulkan respon imun (Alagammalet *et al.*, 2013; Tuma *et al.*, 1996).

EEDK dan EEBK berhasil mengembalikan efek hepatotoksik pada tikus yang diinduksi alkohol dengan cara menurunkan kadar SGPT, ALP, total bilirubin, bilirubin direk dan bilirubin indirek serta meningkatkan kadar total protein dan albumin. Analisis histopatologi menunjukkan adanya inflamasi dan nekrosis pada hepatosit pada tikus yang diinduksi alkohol. Inflamasi dan nekrosis merupakan karakteristik umum yang ditunjukkan pada penyakit hati yang disebabkan alkohol (Ma & Brunt, 2012; Nanji & Hiller-Sturmhöfel, 1997). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EEDK dan EEBK memberikan efek pemulihan terhadap jaringan hati. Restorasi biokimia dan pemulihan jaringan hati ini kemungkinan disebabkan kemampuan EEDK dan EEBK dalam menghambat sitokrom CYP2E1. Lin *et al.* (2014) juga menegaskan bahwa pencegahan kerusakan jaringan hati dapat dilakukan dengan cara penghambatan *reactive oxygen spesies* (ROS) yang menginduksi peroksidasi lipid atau secara langsung menurunkan produksi ROS dan kemungkinan juga melalui penghambatan aktivitas CYP2E1.

Kemampuan untuk menurunkan kadar enzim berkaitan dengan pencegahan peroksidasi lipid pada retikulum endoplasmik dengan cara mendisrupsi pengikatan radikal bebas terhadap makromolekul, mencegah proses peroksidasi lipid serta stabilisasi membran hepatoseluler (Mahmood *et al.*, 2014b; Mujeeb *et al.*, 2009). Mekanisme perlindungan juga dapat terjadi dengan cara mengaktifasi regenerasi sel-sel hepar melalui peningkatan sintesis protein dan glikoprotein atau akselerasi detoksifikasi dan ekskresi (Kumar *et al.*, 2009).

Beberapa studi menyebutkan bahwa konsumsi etanol secara kronik dapat menurunkan aktivitas dan atau jumlah beberapa enzim antioksidan (Chen *et al.*, 1995; Dong *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 1996). Kemungkinan EEDK dan EEBK dapat meningkatkan aktivitas dan atau jumlah enzim-enzim antioksidan. Dugaan ini diperkuat dari hasil skrining fitokimia dari EEDK dan EEDB mengandung flavonoid, fenol, alkaloid dan terpenoid. Potensi hepatoprotektif EEDK dan EEBK dapat dijelaskan berdasarkan komposisi senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak. Sebagai contoh, flavonoid dan fenol memiliki aktifitas antioksidan (Senet *et al.*, 2017) dan hepatoprotektif (Tapas *et al.*, 2008). Alkaloid memiliki aktivitas antioksidan dan hepatoprotektif (Gan *et al.*, 2017; Sangale & Patil, 2017; Dalimunthe *et al.*, 2018). Hal ini sejalan dengan pendapat Mahmood *et al.* (2014b) bahwa aktifitas hepatoprotektif daun kersen kemungkinan melibatkan aksi sinergisitas dari konstituen fitokimia yang terdapat pada ekstrak tersebut. Namun demikian, perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui kemungkinan mekanisme hepatoprotektif serta isolasi senyawa bioaktif pada EEDK dan EEBK.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian bahwa ekstrak tanaman kersen memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai hepatoprotektif akibat mengkonsumsi alkohol. Namun demikian, perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui kemungkinan mekanisme hepatoprotektif yang terlibat dan isolasi dan pengujian senyawa bioaktif pada tanaman ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Negeri Medan yang telah memberikan dana penelitian (nomor : 282/UN33.8/PL/2018).

Daftar Pustaka

- Ajiboye, B.O., Ibukun, E.O., Edobor, G., OJO, A.O & Onikanni, S.A. (2013). Qualitative and Quantitative Analysis of Phytochemicals in *Senecio biafrae* Leaf. *Int.J.Inv.Pharm.Sci* **1**: 428-432.
- Alagammal, N., Lincy, M.P & Mohan, V.R.(2013).Hepatoprotective and antioxidant effect of Polygala rosmerinifolia Wight & Arn against CCL4 induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry***2**: 118-124.
- Ali, M., Ramachandran, R., Rafiullah, M.R.M., Singh, O., Siddiqui, A.W & Mir, S.R. (2004). Prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity

- by the ethanol extract of *Capparis moonii* fruits in rats. *Pharmaceutical Biology***42**: 286-288.
- Amic, D., Davidovic-Amic, D., Beslo, D & Trinajstic. (2003). Structure-Radical Scavenging Activity Relationships of Flavonoids. *Croat. Chem. Acta* **76**: 55-61.
- Bagban, I.M., Roy, S.P., Chaudhary, A., Das, S. K., Gohil, K.J & Bhandari, K.K. (2012). Hepatoprotective activity of the methanolic extract of *Fagonia indica* Burm in carbon tetra chloride induced hepatotoxicity in albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*: S1457-S1460
- Balistre, W.R. & Shaw, L.M (1987). *Liver function In: Fundamental of Clinical Chemistry*, (Ed) Tietz N.W. 3rd edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia.; 729-761.
- Brooks, P.J & Zakhari, S. (2014). Acetaldehyde and the Genome: Beyond Nuclear DNA Adducts and Carcinogenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis***55**:77-91.
- Chen, L.H & Cohen, D.A. (1995). Liver Antioxidant defenses in Mice Fed Ethanol and the AIN-76A. *Alcohol***12**: 453-457.
- Clark, G., (ed.).(1973). *Staining Procedures*, 3rd Edition, Williams & Wilkins, Baltimore.
- Dalimunthe, A., Hasibuan, P.A.Z., Silalahi, J., Sinaga, S.F & Satria, D. (2018). Antioxidant Activity of Alkaloid Compounds from *Litsea cubeba* Lour. *Oriental Journal of Chemistry***34**: 1149-1152.
- Dong, X., Liu, H., Chen, F., Li, D & Zhao, Y. (2014). MiR-214 Promotes the Alcohol-Induced Oxidative Stress via Down-Regulation of Glutathione Reductase and Cytochrome P450 Oxidoreductase in Liver Cells. *Alcoholism Clin and Exp Res* **38**: 68-77.
- Donohue, T.M., Tuma, D.J & Sorrell, M.F. (1983). Acetaldehyde Adduct with protein: Binding of (¹⁴C) Acetaldehyde to Serum Albumin. *Archives of Biochemistry And Biophysics***220**: 239-246.
- Farida, Y., Sugiastuti, S & Sari, W.L. (2009). Uji Aktivitas Antioksidan Pada Buah Talok (*Muntingia calabura* L.) dengan metode DPPH dan Rancimat. *Seminar Nasional Perhimpunan Ahli Teknologi Pangan Indonesia (PATPI)*, Jakarta, 3-4 November.
- Gan, J., Feng, Y., He, Z., Li, X & Zhang, H. (2017). Correlations between Antioxidant Activity and Alkaloids and Phenols of Maca (*Lepidium meyenii*). *Journal of Food Quality*. 1-10.
- Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E & Offen, D. (2001). Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology***40**: 959-975.
- Handayani, F & Sentat, T. (2016). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina***1**: 131-142.
- Jones, A.L. (1996). Anatomy of the normal liver. In: Zakim, D., and Boyer, T.D., eds. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease, Third Edition*. Philadelphia: W.B. Saunders : 3-32.
- Kenney, W.C. (1982). Acetaldehyde Adducts of Phospholipids. *Alcoholism : Clinical And Experimental Research***6**: 412-416.
- King, E.J & Armstrong, A.R. (1934) Determination of serum and bile phosphatase activity. *Canadian Medical Association Journal***31**: 56-63.
- Kubola J, Siriamornpun, S & Meeso, N. (2011). Phytochemicals, vitamin C and Sugar Content of Thai Wild Fruits. *Food Chemistry***126**: 972-981.
- Kumar, G., Banu, G.S., Pappa, P.V., M. Sundararajan, M & M. Rajasekara Pandian, M.R. (2004). Hepatoprotective activity of *Trianthema portulacastrum* L. against paracetamol and thioacetamide intoxication in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology***92**:37-40.
- Kuntorini, E.M., Setya, F & Astuti, M.D. (2013). Struktur Anatomi Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Prosiding Semirata FMIPA Universitas Lampung*: 291-296.
- Lieber, C.S. (2000). Ethnic and Gender Differences in Ethanol Metabolism. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research***24**: 417-418.
- Lin, Y.C., Cheng, K.M., Huang, H.Y., Chao, P.Y., Hwang, J.M., Lee, H.H., Cheng-You Lu, C.Y., Chiu, Y.W & Liu, J.Y. (2014). Hepatoprotective activity of Chhit-Chan-Than extract powder against carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *Journal of Food and Drug Analysis***22**: 220-229.
- Lin, Mei-Su., Yu, Zer-Ran., Wang, Be-Jen., Wang, Cheng-Chi., Weng, Yih-Ming & Koo, M. (2015). Bioactive Constituent Characterization and Antioxidant Activity of *Ganoderma lucidum* Extract Fractionated by Supercritical Carbon Dioxide. *Sains Malaysiana***44**: 1685-1691.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L & Randall R.J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry***193**: 265-275.
- Mahmood, N. D., Nasir, N. L., Rofiee, M. S., Tohid, S. F.; Ching, S. M., Teh, L. K., Salleh, M. Z & Zakaria, Z. A. (2014a). *Muntingia calabura*: a review of its traditional uses, chemical properties, and

- pharmacological observations. *Pharm Biol***52**: 598-623.
- Ma, C & Brunt, E.M. (2012). Histopathologic Evaluation of Liver Biopsy for Cirrhosis. *Adv Anat Pathol***19**: 220-230.
- Mahmood, N.D., Mamat, S.S., Kamisan, F.H., Yahya, F., Kamarolzaman, M.F.F., Nasir, N., Mohtarrudin, N., Tohid, S.F. Md & Zakaria Z.A. (2014b). Amelioration of Paracetamol-induced Hepatotoxicity in Rat by the Administration of Methanol Extract of *Muntingia calabura L.* Leaves. *BioMed Research Journal International***2014**:1-10.
- Mauch, T.J., Donohue, T.M., Zetterman, R.K., Sorrel, M.F & Tuma, D.J. (1986). Covalent Binding of Acetaldehyde Selectively Inhibits the Catalytic Activity of Lysine-Dependent Enzymes. *Hepatology***6**: 263-269.
- Mujeeb, M., Aeri, V., Bagri, P & Khan, S. A. (2009). Hepatoprotective activity of the methanolic extract of *Tylophora indica* (Burm. f.) Merrill. Leaves. *International Journal of Green Pharmacy*: 125-127.
- Nanji, A.A & Hiller-Sturmhöfel, S. (1997). Apoptosis And Necrosis: Two Types of Cell Death in Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Health & Research World* **21**: 325-330.
- Nanji, AA., Jokelainen, K., Tipoe, G.L., Rahemtullah, H., Thomas, P & Dannenberg, A.J.(2002). Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NFkB- dependent genes. *Am J PhysioGastrointest Liver Physiol***284**: G321-G327.
- Nurwijaya H., Ikawati,Z. (2009). *Bahaya Alkohol dan Cara Mencegah Kecanduannya*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Oсна, N.A., Donohue, T.M & Kharbanda, K.K. (2017). Alcoholic Liver Disease : Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Research : Current Reviews***38** : 147-161.
- Puspitasari, A.D & Wulandari, R.L. (2017). Aktivitas antioksidan dan penetapan kadar fenolik total dan flavonoid total ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*). *Pharmaciana***7**: 147-158.
- Reitman, S& Frankel, S.A.(1957). Colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases.*American Journal of Clinical Patholog***28**: 56-63.
- Said, O., Khalil, K, Fulder, S & Azaizeh, H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. *Journal of Ethnopharmacology***83** : 251-265.
- Sami, FJ., Nur, S., Ramli, N & Sutrisno, B.(2017). Uji Aktivitas Antioksidan Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan Metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) dan FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power). *As-Syifaa***09**: 106-111.
- Sangale, P & Patil, R. (2017). Hepatoprotective Activity of Alkaloid Fractions from Ethanol Extract of *Murraya koenigii* Leaves in Experimental Animals. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology* **3**: 28-33.
- Senet, M.R.M., Parwata, I.M.O.A & Sudiarta, I.W.(2017).Kandungan Total Fenol Dan Flavonoid Dari Buah Kersen (*Muntingia calabura*) serta Aktivitas Antioksidannya. *Jurnal Kimia*. **11**: 187-193.
- Singh,D & Gupta, R.S.(2011). Hepatoprotective Activity of Methanol Extract of *Tecomella undulata* against Alcohol and Paracetamol Induced Hepatotoxicity in Rats. *Life Sciences and Medicine Research: LSMR*-26
- Situnayake, R.D., Crump, B.J., Thurnham, D.I., Davies, J.A, Gearty, J & Davis, M. (1990). Lipid peroxidation and hepatic antioxidants in alcoholic liver disease. *Gut***31**: 1311-1317
- Tapas, A.R., Sakarkar, D.M. & Kakde, R. B. (2008). Flavonoids as nutraceuticals: a review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research***7**: 1089-1099.
- Toul, F., Belyagoubi-Benhammou, N., Zitouni, A., Ghembaza, N & Atik-Bekkara, F. (2016). *In-Vitro* Antioxidant Effect of Tannin Extracts of *Pistacia atlantica*. *IJPSR* **7**: 1000-06.
- Triswaningsih, D., Kumalaningsih S, Wignyanto & Pratikto. (2017). Estimation of Chemical Compound and Antioxidant Activity of *Muntingia calabura* Extract. *International Journal of ChemTech Research***10**: 17-23.
- Tuma, D.J., Thiele, G.M., XU,D., Klassen, L.W & Sorrell, M.F. (1996). Acetaldehyde and Malondialdehyde React Together to Generate Distinct Protein Adducts in the Liver During Long-term Ethanol Administration. *Hepatology***23**:872-880.
- Zhao, M., Matter,K., Laissue, J.A & Zimmermann, A. (1996). Copper/zinc and manganese superoxide dismutases in alcoholic liver disease: immunohistochemical quantitation. *Histol Histopathol***11** : 899-907.