

Pengaruh Pemberian Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) terhadap Kadar Enzim Alanin Transaminase (ALT) dan Aspartat Transaminase (AST) Mencit yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄)

Jesica Rante Arung Laby¹, Flora Rumiati², Erma Mexcorry Sumbayak³

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Ukrida

²Departemen Fisiologi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Ukrida

³Departemen Histologi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Ukrida

Alamat Korespondensi : meditek_ukrida@yahoo.com

Abstrak

Karbon tetraklorida (CCl₄) telah terbukti menimbulkan efek toksik pada hati hewan percobaan. Hati merupakan organ yang sangat rentan terhadap pengaruh zat kimia, namun memiliki daya regenerasi yang sangat baik. Senyawa antioksidan dapat menghambat inisiasi radikal bebas dan melindungi hati terhadap kerusakan hepatoseluler. Dalam penelitian ini yang digunakan sebagai antioksidan adalah bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*(L) Merr) Penelitian ini adalah eksperimental dan dibagi dalam lima kelompok mencit. Kelompok kontrol tidak diberi infusa bawang dayak dan CCl₄. Kelompok I sampai Kelompok IV diberi CCl₄ yang dicampur dengan minyak kelapa sebanyak 0,1 ml selama 10 hari untuk menginduksi terjadi kerusakan hati. Kelompok I tidak diberi infusa bawang dayak. Kelompok II, III, IV diberi infusa bawang dayak dengan dosis yang berbeda yaitu 0.06 ml, 0.12 ml, dan 0.24 ml selama 10 hari. Setelah itu dilakukan pemeriksaan kadar enzim Alanin Transaminase (ALT) dan Aspartat Transaminase (AST). Data kadar enzim ALT dan AST dianalisis menggunakan Analisis Variansi (ANOVA). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian infusa bawang dayak mampu menurunkan kadar enzim ALT dan AST yang meningkat akibat pemberian CCl₄.

Kata Kunci: Bawang dayak, enzim ALT dan AST, hati, CCl₄

Effect of Eleutherine palmifolia on the Level of Alanine Transaminase (ALT) and Aspartat Transaminase (AST) on Mice Induced by Carbon Tetrachloride (CCl₄)

Abstract

*Carbon tetrachloride is proven to produce a toxic effect on the liver of animal experiments. Liver is an organ that is susceptible to chemical changes, however its ability to regenerate is very well known. Compound antioxidant able to retard the initiation of free radicals and protect the liver against damage hepatocellular. In this study, Dayak onions (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr) are used as an antioxidant. The purpose of this experiment is to determine the effect of *Eleutherine p.* against Alanin Transaminase (AST)- Aspartate Transaminase (ALT) enzyme levels in CCl₄ induced mice. The experiment is conducted on five groups of mice. The control group is not given any treatment and CCl₄ induction. Group I until group IV are pretreated with 0.1 ml of CCl₄ mixed with coconut oil for 10 days to induced liver damage with its hepatotoxicity effect. Group I is not given any treatment. Group II, group III and group IV are given different dosage of Dayak onion for another 10 days with a dosage of 0.06 ml, 0.12 ml and*

0.24 ml respectively. After that, the enzyme level of AST-ALT for each group is measured. To determine the effect of Dayak onion infusion on the levels of AST-ALT in the CCl₄ induced mice, the data is analyzed using the analysis of variance (ANOVA). The result shows that the administration of Dayak onion able to decrease the levels of AST-ALT enzymes in CCl₄ induced mice.

Keywords: Dayak onion, AST-ALT enzymes, liver, CCl₄

Pendahuluan

Senyawa antioksidan memiliki peran yang sangat penting dalam kesehatan. Berbagai bukti ilmiah menunjukkan bahwa senyawa antioksidan mengurangi risiko berbagai penyakit kronis seperti kanker dan penyakit jantung koroner.¹ Stres oksidatif adalah suatu keadaan ketika kandungan oksidan atau radikal bebas di dalam tubuh lebih banyak dibanding antioksidan. Potensi antioksidan yang terkandung di dalam produk alami dari tanaman telah terbukti menghambat inisiasi radikal bebas dengan perlindungan yang maksimal pada hati terhadap kerusakan hepatoseluler.²

Salah satu keunggulan Indonesia adalah tersedianya potensi keunggulan komparatif karena kaya akan keanekaragaman hayati yang menjadi bahan baku obat.³ Salah satu tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat khususnya masyarakat Sulawesi Tengah sebagai obat adalah bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr), termasuk familia *Iridaceae* dan bagian yang digunakan adalah umbinya.⁴ Tanaman ini sudah digunakan secara turun - temurun oleh masyarakat sebagai tanaman obat. Kandungan yang terdapat dalam bawang dayak terdiri atas senyawa alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, saponin, triterpenoid, tanin, steroid, dan kuinon.

Ketika sel hati pecah, organel-organel sel akan keluar dari dalam sel hati ke sinusoid, beberapa enzim yang terkandung di dalam sitoplasma dan organel-organel tersebut akan larut di dalam sinusoid yang dialiri oleh darah. Bersama darah, enzim-enzim terlarut tersebut kemudian dibawa keluar dari hati

melalui vena hepatica, dan diteruskan ke vena kava dan jantung untuk kemudian dipompakan ke seluruh tubuh. Oleh karena itu, jika sel hati mengalami nekrosis dapat segera dideteksi melalui peningkatan aktivitas enzim. Enzim yang mengalami peningkatan seiring dengan kerusakan sel hati adalah Alanin Transaminase (ALT) dan Aspartat Transaminase (AST). Enzim ALT adalah enzim yang spesifik terdapat di dalam sitosol hepatosit.⁵

Karbon tetraklorida (CCl₄) telah terbukti menimbulkan efek toksik pada hati hewan percobaan. Derajat kerusakan yang ditimbulkan menyebabkan suatu efek awal atas fungsi suatu organisme dan perubahan patologi di dalam organ spesifik misalnya hati. Hati merupakan organ yang sangat rentan terhadap pengaruh zat kimia. Sebagian besar zat kimia memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal yang akan menyerap dan membawanya ke hati melalui vena porta. Dalam hati zat kimia mengalami metabolisme yang menyebabkan sifat toksiknya berkurang dan lebih mudah larut dalam air. Di samping itu hati memiliki daya regenerasi yang sangat baik. Pada tikus, hati dapat memulihkan kehilangan sampai 75% dari beratnya dalam waktu satu bulan. Namun bila kerusakan terjadi berulang-ulang maka akan terbentuk banyak jaringan ikat bersama regenerasi sel hati, dan akan menyebabkan struktur hati yang tidak teratur.⁶

Karbon tetraklorida adalah salah satu zat hepatotoksik yang paling umum digunakan dalam studi eksperimental penyakit hati. Karbon tetraklorida adalah hepatotoksin yang ampuh untuk menimbulkan nekrosis hati. Zat ini terakumulasi pada sel-sel parenkim hati dan dimetabolisme menjadi trichloromethyl (CCl₃) yaitu zat radikal bebas oleh sitokrom hati P-450. Karbon

tetraklorida ini bereaksi dengan sel lemak dan protein dengan adanya oksigen untuk menghasilkan peroksida lipid. Dengan demikian, antioksidan penting dalam perlindungan terhadap CCl_4 yang dapat menyebabkan nekrosis sel hati. Zat antioksidan flavonoid memiliki khasiat pembersih radikal.⁷

Dalam penelitian ini, dilakukan pengujian bawang dayak sebagai hepatoprotektor Karbon tetraklorida digunakan sebagai penginduksi kerusakan hati. Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jantan. Kadar enzim ALT-AST digunakan sebagai parameter yang dapat ditentukan.

Metode Penelitian

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan adalah infusa bawang dayak, CCl_4 , ALT-AST *complete reagent test* (DIASYS), minyak kelapa, akuades semua dalam standar kimia, makanan hewan percobaan (pelet dan air PAM). Alat yang digunakan adalah kandang mencit lima buah, timbangan digital, sonde lambung, tabung mikropipeter, tabung *microcentrifuge*, rak tabung reaksi, tabung reaksi kecil, gelas ukur dan pengaduk, spektrofotometer.

Sampel

Besar sampel tiap kelompok dihitung dengan rumus *Federer*. Sampel diperoleh dari peternak berbayar di Tangerang, kemudian dilakukan adaptasi di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana selama tujuh hari, dan dilakukan pengelompokan secara random menjadi lima kelompok. Tiap kelompok terdiri atas lima ekor mencit. Pada minggu pertama dilakukan penimbangan dan penandaan untuk menentukan dosis dan dilakukan perlakuan.

Penentuan Dosis CCl_4

Dosis CCl_4 yang digunakan adalah 0,007 ml/20 gramBB yang dilarutkan dalam 1 ml minyak kelapa. Pengambilan dosis ini berdasarkan penelitian Fajar

Novianto (2009) yang menunjukkan bahwa dosis ini sudah memberikan efek toksik untuk hati. Pemberian CCl_4 ini dilakukan menggunakan sonde lambung dan dilakukan selama 10 hari. Minyak kelapa digunakan sebagai pelarut, karena CCl_4 merupakan senyawa kimia yang larut dalam minyak. Pada penelitian ini semua kelompok diberi minyak kelapa agar penilaian kerusakan histologis hati yang terjadi pada kelompok perlakuan benar-benar disebabkan oleh CCl_4 . Minyak kelapa yang diberikan sebesar 1 ml. Dosis campuran minyak kelapa dan CCl_4 yang diberikan adalah 0,1 ml/20 gramBB.

Pembuatan Infusa Simplisia Bawang Dayak

Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr) yang masih segar dibersihkan dari kotoran dan tanah kemudian dicuci dengan air mengalir, kemudian diris tipis dengan ketebalan sekitar satu milimeter. Infusa bawang dayak dengan dosis 10% dibuat dengan cara memasukkan 10 gram simplisia bawang dayak ke dalam *beaker glass* 500 ml kemudian ditambahkan akuades 100 ml. Larutan dipanaskan pada suhu 90°C selama 15 menit. Setelah itu penyaringan dilakukan dengan menggunakan kertas saring. Infusa simplisia bawang dayak 10% dapat disimpan pada suhu 4°C. Dosis infusa bawang dayak yang digunakan adalah 0,06 ml untuk dosis rendah, 0,12 ml untuk dosis sedang, dan 0,24 ml untuk dosis tinggi. Dosis ini diberikan berdasarkan pengalaman masyarakat yang memakai lima siung bawang dayak per hari. Kemudian kita konversi ke dosis mencit berdasarkan kapasitas lambung mencit.

Pelaksanaan Percobaan

- Kelompok kontrol (K) terdiri atas lima ekor mencit yang diberi makan dan air minum kemasan *ad libitum* selama 20 hari berturut-turut, dan pemberian minyak kelapa 1 ml secara oral selama 10 hari pertama.
- Kelompok perlakuan I (P1) terdiri atas lima ekor mencit yang diberi makan

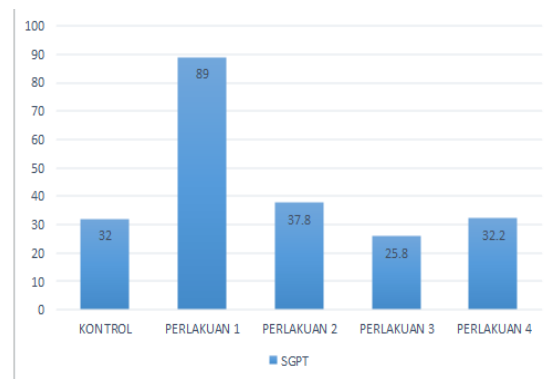
dan air minum kemasan *ad libitum* selama 20 hari berturut-turut, dan diberikan CCl₄ 0,007 ml/20 gramBB secara oral selama 10 hari pertama.

- c. Kelompok perlakuan II (P2) terdiri atas lima ekor mencit yang diberi makan dan air minum kemasan *ad libitum* selama 20 hari berturut-turut, diberikan CCl₄ 0,007 ml/20 gramBB secara oral selama 10 hari pertama, serta diberikan infusa simplisia bawang dayak 10% dengan dosis 0,06 ml secara oral selama 10 hari kedua.
- d. Kelompok perlakuan II (P2) terdiri atas lima ekor mencit yang diberi makan dan air minum kemasan *ad libitum* selama 20 hari berturut-turut, diberikan CCl₄ 0,007 ml/20 gramBB secara oral selama 10 hari pertama, serta diberikan infusa simplisia bawang dayak 10% dengan dosis 0,12 ml secara oral selama 10 hari kedua.
- e. Kelompok perlakuan II (P2) terdiri atas lima ekor mencit yang diberi makan dan air minum kemasan *ad libitum* selama 20 hari berturut-turut, diberikan CCl₄ 0,007 ml/20gramBB secara oral selama 10 hari pertama, serta diberikan infusa simplisia bawang dayak 10% dengan dosis 0,24 ml secara oral selama 10 hari kedua.

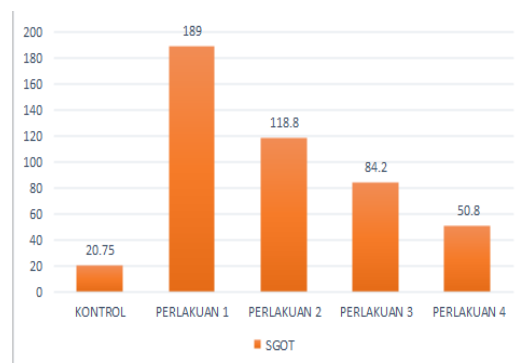
Pengukuran Hasil

Pada hari kesebelas setelah perlakuan pertama diberikan, semua mencit diambil darahnya melalui sinus orbitalis dengan menggunakan tabung mikropipiler sebanyak 2 ml kemudian di-centrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 60 menit hingga didapatkan serum. Pemeriksaan ALT dan AST dengan menggunakan teknik kinetik UV Method menggunakan alat spektrofotometer. Kadar ALT dan AST masing-masing kelompok dihitung dan dibandingkan dengan uji one way anova. Bila hasilnya memiliki perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji post-hoc multiple comparisons test/LSD.

Hasil Penelitian



Grafik 1. Rata-rata Kadar ALT Tiap Kelompok



Grafik 2. Rata-rata Kadar AST Tiap Kelompok

Pada penelitian ini, didapatkan kenaikan kadar enzim ALT dan AST pada kelompok perlakuan I. Aktivitas AST dan ALT yang tinggi pada kelompok perlakuan I menunjukkan aktivitas CCl₄ dalam proses degenerasi sel hati yang ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim ALT dan AST. Dalam penelitian ini, molekul CCl₄ mampu membentuk triklorometil peroksida radikal yang dapat merusak membran sel dan membran organela. Degenerasi organel-organel dalam sel memicu lisosom melepaskan enzim-enzim dalam darah sehingga aktivitas enzim ALT dan AST meningkat. Meningkatnya aktivitas serum tersebut sebanding dengan jumlah sel yang mengalami kerusakan.⁸ Pembentukan radikal

bebas yang berlebihan akan mengakibatkan stres oksidatif, yang dapat menimbulkan gangguan pada hati. Stres oksidatif yang

berlebihan dalam tubuh perlu tambahan antioksidan dari luar.⁹

Tabel 1. Hasil Uji LSD Kadar ALT

Kelompok	Beda Rerata	p	Interpretasi
Kontrol dan Perlakuan I	63,4	0,00 1	Berbeda Bermakna
Kontrol dan Perlakuan II	12,2	0,46 7	Tidak Berbeda Bermakna
Kontrol dan Perlakuan III	0,2	0,99 0	Tidak Berbeda Bermakna
Kontrol dan Perlakuan IV	6,6	0,69 2	Tidak Berbeda Bermakna
Perlakuan I dan Perlakuan II	51,2	0,00 5	Berbeda Bermakna
Perlakuan I dan Perlakuan III	63,2	0,00 1	Berbeda Bermakna
Perlakuan I dan Perlakuan IV	56,8	0,00 3	Berbeda Bermakna
Perlakuan II dan Perlakuan III	12,0	0,47 4	Tidak Berbeda Bermakna
Perlakuan II dan Perlakuan IV	5,6	0,73 7	Tidak Berbeda Bermakna
Perlakuan III dan Perlakuan IV	6,4	0,70 1	Tidak Berbeda Bermakna

Terdapat perbedaan bermakna antara kontrol dan perlakuan I disebabkan karena perlakuan I diberi zat hepatotoksik, sehingga dapat menginduksi terjadinya kerusakan hati dan dapat meningkatkan kadar enzim ALT. Kontrol dengan perlakuan II, III, dan IV tidak terdapat perbedaan bermakna karena perlakuan II, III, dan IV diberi perlakuan bawang dayak sebagai hepatoprotektor dimana pada penelitian ini mampu menurunkan kadar enzim ALT yang meningkat. Perlakuan I dengan perlakuan II, III, dan IV juga mengalami perbedaan bermakna disebabkan perlakuan I diberi hepatotoksik tanpa

hepatoprotektor sedangkan perlakuan II, III, dan IV diberi hepatotoksik tetapi diberi juga hepatoprotektor yaitu bawang dayak.

Sedangkan antara perlakuan II, III, dan IV tidak didapati perbedaan bermakna karena sama-sama diberi hepatoprotektor, pemberian tiap dosis mengalami penurunan tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan antar kadar enzim ALT tiap dosis, tapi pada penelitian ini memperlihatkan bahwa dosis terkecil pada perlakuan II yaitu 0,06 sudah mampu menurunkan kadar enzim ALT yang meningkat (Tabel 1).

Tabel 2. Hasil Uji LSD Kadar AST

Kelompok	Beda Rerata	p	Interpretasi
Kontrol dan Perlakuan I	172,4	0,001	Berbeda Bermakna
Kontrol dan Perlakuan II	102,2	0,018	Berbeda Bermakna
Kontrol dan Perlakuan III	67,6	0,104	Tidak Berbeda Bermakna
Kontrol dan Perlakuan IV	34,2	0,4	Tidak Berbeda Bermakna
Perlakuan I dan Perlakuan II	70,2	0,093	Berbeda Bermakna
Perlakuan I dan Perlakuan III	104,8	0,016	Berbeda Bermakna
Perlakuan I dan Perlakuan IV	138,2	0,002	Berbeda Bermakna
Perlakuan II dan Perlakuan III	34,6	0,394	Tidak Berbeda Bermakna
Perlakuan II dan Perlakuan IV	68,0	0,103	Tidak Berbeda Bermakna
Perlakuan III dan Perlakuan IV	33,4	0,411	Tidak Berbeda Bermakna

Terdapat perbedaan bermakna antara kontrol dan perlakuan I disebabkan karena perlakuan I diberi zat hepatotoksik sehingga dapat menginduksi terjadinya kerusakan hati dan dapat meningkatkan kadar enzim AST. Kontrol dengan perlakuan II juga terdapat perbedaan bermakna walaupun perlakuan II sudah diberikan hepatoprotektor yaitu bawang dayak, pada hasil sudah terlihat penurunan enzim AST dari perlakuan I tetapi penurunannya belum signifikan jika dibandingkan dengan kadar enzim AST pada kontrol. Kontrol dengan perlakuan III dan IV didapati tidak terdapat perbedaan bermakna karena perlakuan III dan IV diberi perlakuan bawang dayak sebagai hepatoprotektor dimana pada penelitian ini mampu menurunkan secara signifikan kadar enzim AST yang meningkat (Tabel 2).

Perlakuan I dengan perlakuan II, III, dan IV juga mengalami perbedaan bermakna disebabkan perlakuan I diberi hepatotoksik tanpa hepatoprotektor, sedangkan perlakuan II, III, dan IV diberi hepatotoksik tetapi diberi juga hepatoprotektor yaitu bawang dayak. Sedangkan antara perlakuan II, III, dan IV tidak didapati perbedaan bermakna karena sama-sama diberi hepatoprotektor, pemberian tiap dosis mengalami penurunan tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan antar kadar enzim AST tiap dosis, tapi pada penelitian ini memperlihatkan bahwa dosis terkecil pada perlakuan II yaitu 0,06 sudah mampu menurunkan kadar enzim AST yang meningkat.

Pada umbi bawang dayak terkandung senyawa metabolit sekunder yakni alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid, dan tanin yang merupakan sumber biofarmaka yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai tanaman obat modern dalam kehidupan manusia.⁴

Senyawa flavonoid memiliki sifat antioksidan sebagai penangkap radikal bebas, karena mengandung gugus hidroksil yang bersifat sebagai reduktor dan dapat bertindak sebagai donor hidrogen terhadap radikal bebas.⁵ Flavonoid merupakan suatu kelompok zat polifenol bermassa rendah. Terdapat

secara alami dalam berbagai buah-buahan, sayuran dan minuman seperti teh hijau atau anggur merah. Konsumsi harian flavonoid sulit diperkirakan, karena penyerapan senyawa-senyawa tertentu mungkin sangat bervariasi tergantung pada sumber makanan.^{9,10}

Flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang baik, senyawa ini menghambat banyak reaksi oksidasi baik secara enzimatis maupun nonenzimatis. Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik dari radikal bebas dan superoksida sehingga dapat melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak.¹¹

Flavonoid memberikan kontribusi pada aktivitas antioksidannya secara *in vitro* dengan cara flavonoid mengikat (kelasi) ion-ion metal seperti Fe dan Cu. Ion-ion ini dapat mengkatalisis reaksi yang akhirnya memproduksi radikal bebas. Flavonoid merupakan pembersih radikal bebas yang efektif secara *in vitro*.¹²

Flavonoid teroksidasi oleh zat radikal, sehingga lebih stabil, dan zat radikal tersebut menjadi kurang reaktif. Dengan kata lain, flavonoid menstabilkan oksigen reaktif dengan bereaksi dengan senyawa reaktif dari radikal, serta karena aktivitas tinggi hidroksil pada flavonoid, zat radikal dibuat menjadi tidak aktif.¹³ Selain itu, flavonoid dapat mencegah peroksidasi lipid pada mikrosom dan liposom.¹⁴

Jadi pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar enzim ALT dan AST mencit, kemungkinan disebabkan karena adanya aktivitas antioksidan pada kandungan bawang dayak, khususnya flavonoid yang bekerja mereduksi hydrogen sehingga menghambat reaksi dengan lemak tak jenuh pada hati, serta memutus rantai lipofilik peroksidasi lipid yang menyebabkan peroksidasi lemak terhambat, sehingga kerusakan pada sel hati juga dapat terhambat.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa infusa umbi bawang dayak dosis I (0,06 ml), dosis II (0,12 ml), dan dosis III (0,24 ml) dapat menurunkan kadar enzim ALT dan AST pada mencit yang diinduksi karbon tetraklorida walaupun belum mencapai pada nilai normal.

Daftar Pustaka

1. Ayeni G, Ejoba R, Olajide J.E, Olipinyo S. Hepatoprotective activity of silymarin in carbontetrachloride (CCl₄) intoxicated rats. *International Journal of Innovation Research*.2016;4(5):h.83-6
2. Febrinda AE, Astawan M, Wresdiyati T, Yuliana ND. Kapasitas antioksidan dan inhibitor alfa glukosidase ekstrak umbi bawang dayak. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan* IPB.2013;24(2):h.1613
3. Arnida, Sutomo. Pengaruh fraksi bulbus bawang dayak (*Eleutherine palmifolia (L.) merr*) terhadap aktivitas diuretika dan peluruh batu ginjal tikus putih jantan. *Sains Terapan dan Kimia*.2009;3(2):h.1364
4. Sharon N, Anam S, Yuliet. Formulasi krim antioksidan ekstrak etanol bawang hutan (*Eleutherine palmifolia (L.) merr*). *Online Jurnal of Nature Science*. 2013 Desember;2(3):h.111-22
5. Sari YP. Pengaruh kuersetin terhadap aktivitas AST-ALT dan gambaran makroskopik organ hati mencit yang diinduksi karbon tetraklorida. Padang : Fakultas Farmasi Universitas Andalas.2012.h.2-3
6. Sulistianto DE, Harini M, Hardajari NS. Pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa (scheff boerl)*) terhadap struktur histologis hati tikus putih (*Rattus novergius L*) setelah perlakuan dengan karbon tetraklorida (CCl₄) secara oral. *Jurnal Bio SMART*.Oktober 2004;6(2):h.91-2
7. Rani Mj, Lakshmi SM. Hepatoprotective role of *Yucca gloriosa L.* extract against CCl₄ induced hepatotoxicity in rats. *International Journal of Experimental Pharmacology*. 2012;2(1):h.26-31
8. Nugraha AS, Hadi NS, Siwi RSU. Efek hepatoprotektif ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus Lam.*) pada hati mencit jantan galur Swiss induksi dengan CCl₄. *Jurnal Natur Indonesia*. 2008 Oktober;11(1):24-30
9. Durgo K, Vukovic L, Rusak G, Osmak M, Colic JF. Effect of flavonoids on glutathione level, lipid peroxidation, and cytochrome P450 CYP1A1 expression in human laryngeal carcinoma cell lines.2007;45(1):h.69-79.
10. Kang Jie, Li Zhimin, Wu Tong, Jensen GS, SChauss AG, Wu Xianli. Antioxidant capacities of flavonoid compounds isolated from acai pulp (*Euterpe oleracea mart*). *Food Chemistry Elsevier Journal*.2010;122:h.610-7
11. Mailandari M. Uji aktivitas antioksidan ekstrak daun *Garcinia kyalia roxb*, dengan metode DPPH dan identifikasi senyawa kimia fraksi yang aktif. Universitas Indonesia : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.2012.h.7
12. Peng IW, Kuo SM. Flavonoid structure affects the inhibition of lipid peroxidation in CaCO₂ intestinal cells at physiological concentrations.2003:h.2184-7.
13. Nijveldt RJ, Nood EV, Hoorn DEV, Boolens PG, Norren KV, Leeuwen PAV. Flavonoids : a review of probable mechanism of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74:h.418-25
14. Sayuti K, Yenrina R. Antioksidan alami dan sintetik. Padang : Andalas University Press 2015.h.67-7