

**PENGARUH EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP KADAR  
SGPT DAN SGOT PADA TIKUS YANG DIINDUKSI  
RIFAMPISIN DAN ISONIAZID**

**Karya Tulis Ilmiah  
Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
Pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana**



**Disusun Oleh:  
DANIEL PRANATA EVAN TJAHHJONO  
41150038**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA**

**2019**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**KARYA TULIS ILMIAH**

**LEMBAR PENGESAHAN**

Skripsi dengan Judul :

**PENGARUH EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP KADAR  
SGPT DAN SGOT PADA TIKUS YANG DIINDUKSI  
RIFAMPISIN DAN ISONIAZID**

telah diajukan dan dipertahankan oleh :

**DANIEL PRANATA EVAN TJAHHJONO**

**41150038**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran Universitas

Kristen Duta Wacana dan

dinyatakan **DITERIMA**

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada tanggal 31 Mei 2019

**Nama Dosen**

**Tanda Tangan**

1. Dr. dr. Y. Nining Sri Wuryaningsih Sp.PK  
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. H. Sulanto Saleh-Danu, SpFK  
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Lisa Kurniasari, Sp.PD  
(Dosen Penguji)

**Yogyakarta, 12 Juni 2019**

**Disahkan Oleh:**



Dekan,

**Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA**

Wakil Dekan I bidang Akademik,

**dr. Yanti Ivana Suryanto, M. Sc**

## LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP  
KADAR FUNGSI HEPAR SGPT SGOT PADA TIKUS YANG DIINDUKSI  
RIFAMPISIN DAN ISONIAZID**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya tulis pihak lain di Perguruan Tinggi atau Instansi manapun kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenakan sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 31 Maret 2019



**Daniel Pranata Evan T**

41150038

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

4

### LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : **Daniel Pranata Evan T**

NIM : **41150038**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul :

#### **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP KADAR SGPT DAN SOT PADA TIKUS YANG DIINDUKSI RIFAMPISIN DAN ISONIAZID**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya,

Yogyakarta, 31 Maret 2019

Yang menyatakan,



Daniel Pranata Evan T

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus untuk segala berkat, kemurahan, kekuatan, penyertaan, dan kasih-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak terhadap Kadar Fungsi Hepar SGPT SGOT pada Tikus yang Diinduksi Rifampisin dan Isoniazid”. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah banyak menghadapi kendala, namun berkat dan dukungan dari berbagai pihak membuat penulis mampu menghadapi kendala tersebut dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan baik. Untuk itu, penulis menyampaikan terimakasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. Dr. dr. Y. Nining S.W, Sp.PK selaku dosen pembimbing I, yang telah memberikan izin penelitian, meluangkan waktu, tenaga, pikiran, memberikan ilmu, membimbing dengan penuh kesabaran serta memberikan motivasi selama penelitian sampai penyusunan karya tulis ilmiah.
2. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp. FK selaku dosen pembimbing II, yang telah memberikan masukan, kritik, waktu, tenaga serta saran yang membangun sehingga karya tulis ilmiah ini dapat selesai.
3. dr. Lisa Kurniasari, Sp.PD selaku dosen penguji, yang telah memberikan masukan, kritik, serta saran yang membangun sehingga karya tulis ilmiah ini dapat selesai.

4. Laboratorium Gizi, Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada sebagai tempat pelaksanaan penelitian ini, dan khususnya kepada Pak Yuli sebagai ketua Laboratorium beserta jajarannya, telah memberikan izin dan bantuan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.
5. Laboratorium Biologi Dasar, Fakultas Bioteknologi, Universitas Kristen Duta Wacana tempat pembuatan ekstrak dan preparat, dan khususnya kepada Ibu Theresia Retnowati.
6. Dr. dr. MM Suryani H, MDSc dan dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc. selaku dosen penilai kelaikan etik dan pemberian izin dalam penelitian ini.
7. Andry Tjahjono dan Eva P selaku orang tua penulis, David Pranjaya selaku adik penulis, Ervin S selaku kakak penulis untuk kesabaran, kasih, dukungan, doa, dan penghiburan dalam masa senang dan sulit dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
8. dr. Eko dan drg. Dewiyani selaku kakek dan nenek penulis, untuk kesabaran, kasih, dukungan, dan doa.
9. Teman-teman yang paling penulis sayangi, KOASS member.
10. Teman-teman yang paling penulis sayangi, Adek Widya, Jourdy Kharisma, Nadia Tuankotta, Stany Renjaan dan Pradipta Bararinda yang senantiasa mendukung penulis dalam suka maupun duka saat masa penulisan karya tulis ilmiah ini.

11. Sarah Kalis Salita sebagai pendamping penulis yang selalu mengingatkan dan memberi semangat dan mendukung selalu dalam pengerjaan skripsi ini.
12. Pihak-pihak lain yang sudah membantu penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah, yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Penulis sadar bahwa masih banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini. Penulis menerima kritik, saran, dan masukan terkait karya tulis ilmiah ini. Harapannya, penelitian ini dapat berguna bagi kemajuan pelayanan kesehatan di Indonesia, dan dapat dikembangkan agar lebih baik lagi. Terima kasih.

**Yogyakarta, 31 Maret 2019**



**Daniel Pranata Evan T**

## DAFTAR ISI

<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI</b> .....	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI</b> .....	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xi</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>xiv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1. Bagi Peneliti .....	5
1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan .....	5
1.4.3. Bagi Masyarakat Luas .....	5
1.5. Keaslian Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1. Sirsak .....	8
2.1.1. Klasifikasi sirsak .....	8
2.1.2. Morfologi sirsak .....	8
2.1.3. Pengenalan sirsak.....	9
2.1.4. Kandungan .....	9
2.1.5. Aktivitas farmakologis .....	11
2.2. Hepar.....	11
2.2.1. Anatomi hepar .....	11
2.2.3. Metabolisme obat pada hepar.....	13
2.2.4. Fisiologi hepar .....	14
2.3. SGPT SGOT .....	15



2.4. <i>Rifampisin dan Isoniazid</i> .....	16
2.4.1. Farmakokinetik <i>rifampisin</i> dan <i>isoniazid</i> .....	16
2.4.2. Farmakodinamik <i>rifampisin</i> dan <i>isoniazid</i> .....	16
2.4.3. Hepatotoksisitas oleh <i>rifampisin</i> dan <i>isoniazid</i> .....	17
2.5 Hepamax .....	19
2.6. Landasan Teori .....	20
2.7. Kerangka Konsep.....	22
2.8. Hipotesis .....	22
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>23</b>
3.1. Rancangan Penelitian.....	23
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
3.3. Populasi dan sampling .....	24
3.3.1. Populasi .....	24
3.3.2. Sampel.....	24
3.3.3. Besar Sampel .....	24
3.3.4. Teknik Pengambilan Sampel .....	26
3.4 Variabel Penelitian.....	27
3.4.1. Pengertian.....	27
3.4.2. Definisi Operasional .....	28
3.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	30
3.5.1. Alat Penelitian.....	30
3.5.2. Bahan Penelitian .....	30
3.6. Pelaksanaan Penelitian.....	31
3.6.1. Perlakuan hewan coba .....	31
3.6.2. Pelaksanaan Perlakuan .....	32
3.6.3. Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak .....	35
3.6.4. Penentuan Dosis .....	35
a. Dosis rifampisin dan Isoniazid.....	35
b. Dosis Ekstrak Daun sirsak.....	36
3.6.5 Analisis Data.....	36
3.7 Etika penelitian .....	37

3.8. Jadwal Pelaksanaan Penelitian.....	37
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>39</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	39
4.1.1 Hasil Pemeriksaan SGPT Tikus .....	40
4.1.2 Hasil Pemeriksaan SGOT Tikus .....	43
4.2. Pembahasan .....	46
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	50
4.3.1 .Kesulitan penelitian .....	50
4.3.2. Kelemahan Penelitian.....	51
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>52</b>
5.1. Kesimpulan .....	52
5.2. Saran .....	52
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>53</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>52</b>
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>65</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2.2 Kandungan Kimia Daun Sirsak 1.....	10
Tabel 2.2 Kandungan Kimia Daun Sirsak 2.....	10
Tabel 3.1 Jadwal Penelitian.....	38
Tabel 4.1 Rerata Kadar SGPT & SGOT.....	39
Tabel 4.2 Rerata SGPT.....	40
Tabel 4.3 Post Hoc.....	42
Tabel 4.4 Rerata SGOT.....	43
Tabel 4.5 Mann Whitney.....	45

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Makroskopis Hepar.....	13
Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....	22
Gambar 4.1 Grafik Rerata SGPT.....	41
Gambar 4.2 Grafik Rerata SGOT.....	44

© UKDW

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.....	59
Lampiran 2.....	60

©UKDW

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Salah satu organ terpenting pada tubuh yaitu hepar dan mempunyai banyak fungsi-fungsi yang kompleks. Hepar yang menjadi organ terbesar dalam tubuh manusia dan berbagai metabolisme terjadi di dalam hepar. Salah satunya hepar juga berperan dalam detoksifikasi obat-obatan dan menyebabkan lebih mudahnya kerusakan sel hepar terjadi. Meskipun hepar mempunyai kemampuan regenerasi sel yang lebih hebat dari organ yang lain (Guyton & Hall, 2014).

Di Indonesia Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit menular dan penyebab kematian nomor tiga di seluruh kalangan usia di Indonesia (PDPI, 2018). Pada tingkat global, Indonesia menduduki posisi 8 dari 27 negara dengan beban MDR-TB terbanyak didunia dengan perkiraan sejumlah 6.900.( WHO, 2016)

Pengobatan Rifampisin kombinasi isoniazid memang terbukti berhasil mengobati 85% kasus TB. Beberapa efek samping seperti hepatotoksitas, reaksi kulit, neurologis, dan gangguan gastrointestinal menyebabkan berkurangnya efektivitas terapi. Hepatotoksisitas adalah yang paling umum dari semua efek buruk yang menyebabkan penghentian obat pada 11% pasien yang diobati dengan kombinasi isoniazid, rifampisin. (Schaberg et al,2011)

Rifampisin dan isoniazid adalah obat lini awal dan yang paling aktif digunakan sepanjang pengobatan (Chamber,2017). Rifampisin adalah antibiotik yang bersifat bakterisida terhadap M. Tuberculosis. Sedangkan isoniazid adalah antibiotik yang bersifat bakteriosida terhadap M.Tuberculosis yang digunakan untuk terapi tunggal sebagai profilaksis maupun sebagai kombinasi dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT). (Weisiger,2011)

Resiko kerusakan hepar akan potensial meningkat dengan penggunaan kombinasi isoniazid dan rifampisin (Palmer, 2011). Salah satu obat anti-TB yang berkontribusi mendasari hepatotoksisitas idiosinkratik di seluruh dunia adalah rifampisin(Devarbhavi et al, 2010). Sedangkan obat yang berperan kerusakan hepar berupa degenerasi vakuoler dan nekrosis fokal adalah isoniazid(Sulistyoningrum dan Pribadi, 2010). Maka dapat disimpulkan sangat dianjurkan untuk memantau fungsi hepar secara periodik pada penggunaan jangka lama mengkonsumsi obat-obatan ini.

Tumbuhan sirsak atau dalam bahasa ilmiahnya *Annona Muricata* telah lama digunakan sebagai obat tradisional yang luas. Beberapa kajian ilmiah telah membuktikan bahwa ekstrak dari daun tumbuhan sirsak dapat menghasilkan efek hipoglikemik (Adewole & Martins, 2017), menghambat proliferasi sel kanker (Rosdi & Daud, 2015), menurunkan kolesterol total dan meningkatkan HDL kolesterol secara signifikan (Wurdianing et al, 2014), efek antibakteri (Haro et al, 2014), antifungi (Abubacker & Deepalakshmi, 2013), anti inflamasi (Sousa et al, 2010), efek hipotensif (Nwokwocha et al, 2012), anti konvulsif (Bum et al, 2011) dan mengandung antioksidan (Ahalya et al, 2013).

Evaluasi dari pemeriksaan darah berguna dalam management pada orang yang memiliki gangguan hepar. Tes ini dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan penyakit hepar, mengukur sejauh mana kerusakan hepar, dan mengikuti respon perawatan. Indikator yang sensitif pada kerusakan sel hepar dan paling membantu menemukan penyakit hepatoselular akut seperti hepatitis, yaitu Aspartate Aminotransferase (AST)/SGOT dan Alanine Aminotransferase (ALT)/SGPT. Dalam keadaan normal konsentrasinya dalam serum rendah, tetapi dilepaskan dalam jumlah besar saat ada kerusakan membran sel hepar yang menyebabkan peningkatan permeabilitas.



Pemanfaatan sirsak untuk terapi pengobatan kini mulai banyak dilakukan. Sebetulnya riset sirsak untuk kesehatan manusia telah dimulai sejak 70 tahun silam. Pada 1941-1962, para peneliti hanya menemukan khasiat sirsak–buah, daun, kulit batang, biji, dan akar sirsak–sebagai antibakteri, anticendawan, dan antiparasit (Redaksi Trubus, 2012). Saat ini daun sirsak digunakan sebagai daun herbal karena memiliki sejumlah zat aktif yaitu acetogenin, steroid, flavonoid, glikosida antrakuinon dan zat aktif lainnya dalam jumlah lebih sedikit. Acetogenin diketahui 10 ribu kali lebih kuat dalam membunuh sel-sel kanker dibandingkan adriamycin, obat yang digunakan untuk kemoterapi. Steroid atau triterpenoid biasa digunakan untuk obat-obatan kontrasepsi, anabolik, dan anti inflamasi. Flavonoid sebagai anti mikroba dan glikosida antrakuinon yang digunakan sebagai pencahar (Ramayulis, 2015). Adanya zat antioksidan seperti flavanoid, saponin, tanin, acetogenins, kalsium, fosfor, hidrat arang, vitamin (A, B, dan C), fitosterol, Ca–oksalat dan alkaloid murisine akan menghambat proses terjadinya reaksi oksidatif yang disebabkan oleh akumulasi ROS (reactive oxygen species) yang berlebihan di dalam sel hepar (Mangan, 2017).

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian ekstrak daun sirsak berpengaruh terhadap kadar SGPT SGOT pada tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui apakah dengan peningkatan dosis ekstrak daun sirsak akan memberikan efek protektif yang semakin baik terhadap sel hepar tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid.
2. Mengetahui efek protektif dari ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT SGOT pada tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Bagi Peneliti**

Memberikan pengetahuan pemahaman dan pengetahuan ilmiah mengenai efek yang ditimbulkan ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT SGOT tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid.

#### **1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan**

Memberikan informasi dan pertimbangan penelitian terhadap efek dari ekstrak daun sirsak sebagai pengobatan herbal yang bisa mencegah kerusakan hepar.

#### **1.4.3. Bagi Masyarakat Luas**

Diharapkan hasil penelitian memberikan informasi kepada masyarakat tentang pengaruh daun sirsak sebagai salah satu bahan yang melindungi hepar atau hepatoprotektor.

### 1.5. Keaslian Penelitian

Sampai dengan saat ini, belum ada penelitian yang berkaitan dengan pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap SGPT SGOT tikus putih yang diinduksi rifampisin dan isoniazid, namun terdapat beberapa penelitian dengan variable yang terkait dengan ekstrak etanol daun sirsak, rifampisin, dan isoniazid.

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Amelia, 2008	Efek Hepatoprotektor Ekstrak Daun Teh Hijau (Camellia sinensis) Pada Tikus Putih (Rattus novergicus) yang diinduksi Isoniazid	Post Only Control group. Sampel 30 tikus wistar putih jantan dibagi secara random menjadi 5 kelompok masing-masing 6 ekor.	Isoniazid diberikan dosis 37,8 mg/200gBB. Tingkat kerusakan inti sel hepar Kelompok kontrol isoniazid terhadap kelompok teh hijau dosis rendah (20mg/200g BB), kelompok teh hijau dosis sedang (40mg/200g BB) dan kelompok teh hijau dosis tinggi (60mg/200g BB) memberikan hasil perbedaan yang signifikan. Rata-rata tingkat kerusakan inti semakin menurun seiring dengan bertambahnya dosis teh hijau.
Sulistiyoni ngrum dan	Pengaruh Suspensi (Phyllanthus niruri L.)	Pemberian post-test-only control group. Meniran Sampel 25 tikus wistar putih jantan. Hewan coba dibagi menjadi	Pemberian suspensi meniran (Phyllanthus niruri L) mulai dosis 16,2 mg/hari dapat menurunkan kadar ALT akibat induksi

Pribadi, 2010	Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Putih yang diinduksi Antituberkulosis Rifampisin dan Isoniazid	lima kelompok masing masing 5 ekor.	INH dan Rifampisin 50 mg/KgBB/hari serta perubahan histopatologis hepar secara signifikan. Semakin besar dosis meniran yang diberikan semakin rendah kadar ALT
Zakiah et al, 2017	Hepatoprotective activity of the ethanol extract of Annona Muricata L. leaves against paracetamol induced hepatotoxicity in rats	post-test-only control group. Sampel 25 tikus wistar putih jantan. Hewan coba dibagi menjadi lima kelompok masing masing 5 ekor.	Ekstrak etanol daun sirsak dosis 600 mg/kg BB memperlihatkan efek hepatoprotektif yang signifikan yang ditandai dengan kondisi hepatosit yang relatif normal setelah terpapar dengan dosis tinggi parasetamol yaitu 2,5g/kg BB

**Tabel 1.1 : Keaslian Penelitian**

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil dari pembahasan dari penelitian ini, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Ekstrak daun sirsak terbukti memberi efek hepatoprotektif terhadap hepar tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid, dilihat dari kadar SGPT dan SGOT dalam darah tikus yang mendekati normal setelah diberikan perlakuan
2. Dosis ekstrak daun sirsak yang menunjukkan paling efektif dalam penelitian ini adalah perlakuan 3 yaitu EDS 108mg/KgBB. Dapat dilihat dari nilai SGPT dan SGOT.

#### **5.2. Saran**

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis toksik dan efek samping penggunaan ekstrak daun sirsak dalam jangka waktu yang panjang.
2. Perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui gambaran histologi.
3. Melakukan penelitian dengan ekstrak daun sirsak sebagai terapi pasca induksi hepatotoksik dari rifampisin dan isoniazid.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abubacker MN, Deepalakshmi T. (2013). In vitro Antifungal Potentials of Bioactive Compound Methyl Ester of Hexadecanoic Acid Isolated from *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) Leaves. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. ; 10 (2) : 879-884.
- Adewole SO, Martins EAC. (2017). Morphological Changes and Hypoglycemic Effects of *Annona Muricata* Linn. (Annonaceae) Leaf Aqueous Extract on Pancreatic B-Cells of Streptozotocin-Treated Diabetic Rats. *African Journal of Biomedical Research*; 9 : 173 – 187.
- Ahalya B, Ravishankar K, PriyaBandhavi P. Evaluation Of In Vitro Anti Oxidant Activity Of *Annona Muricata* Bark. *IJPCBS*. 2013; 3 (2) : 406-410.
- Alfred G, Louis SG.(2011). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edisi 12 New York: The McGraw-Hill Companies.
- Amelia, 2008. Efek hepatoprotektor ekstrak daun teh hijau (*camellia sinensis*) padatikus putih (*rattus novergicus*) yang diinduksi isoniazid. FK UNS. Surakarta
- Arthur, F.K.N., Woode, E., Terlabi, E.O., Larbie, C., (2011). Evaluation of acute and subchronic toxicity of *Annona muricata* (Linn.) aqueous extract in animals, *European Journal of Experimental Biology*
- Bum, EN, Taiwe GS, Moto FCO, et al. (2011).Antiepileptic Medicinal Plants used in Traditional Medicine to Treat Epilepsy. In: Afawi Z, ed. *Clinical And Genetic Aspects Of Epilepsy*. Croatia, Intech:175-192.
- Chambers, (2017).Antimycobacterial Drugs, Dalam Katzung, BG (editor), *Basic and Clinical Pharmacology*, 8th Ed, Lange Medical Books-McGraw-Hill, New York, ,803-13.
- Charan, J. and Kantharina, N. (2013). How to calculate sample size in animal studies?. *Journal of Pharmacology and Pharmacotheraupeutics*

- Depkes,. (2018). Pharmaceutical care untuk penyakit Tuberkulosis. Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik. Depkes RI
- Devaraj, S., Esfahani, A.S., Ismail, S., Ramanathan, S., Yam, M.F., 2015. Evaluation of the Antinoceptive and Acute Oral Toxicity of Standardized Ethanolic Extract of the Rhizome of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. *Molecules*. Vol
- Devarbhavi H., Dierkhising R., Kremers W.K. (2010). Antituberculosis therapy drug-induced liver injury and acute liver failure. *Hepatology*.;52:798–799. author reply 799–800. [PubMed]
- Federer. (1963), In: Ngatidjan(2006). *Metode Laboratorium Dalam Toksikologi*. Penerbit Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada
- Gajalakshmi, S., Vijayalakshmi, S., Rajeswari, Devi V., (2012), Phytochemical and Pharmacological Properties of *Annona muricata*: A Review, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* Vol 4.
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E.( 2014). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta: EGC
- Haro G, Utami NP, Sitompul E. (2014). Study Of The Antibacterial Activities Of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves. *International Journal of PharmTech Research*.; 6(2) : 575-581.
- Imron, M., Munif, A., (2010), *Metodologi Penelitian Bidang Kesehatan*, Jakarta: Sagung Seto.
- Juncquera, L.C., Carneiro J., (2013), *Histologi Dasar Text dan Atlas*, edisi 13, Jakarta : EGC.
- Kar, A.,(2017), *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology (RevisedExpanded Second Edition)*, New Age International

- Mangan, Y., 2017, Cara Sehat Mencegah dan Mengatasi Kanker *Argomenida* Pustaka, Jakarta
- McPhee, Steven J, dan Hammer, Gary D, (2017). Pathophysiology of disease, USA: Mc Graw Hill Lange.
- Moghadamtousi SZ, et al (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *Int. J. Mol. Sci.*; 16 : 15625-15658. DOI:10.3390/ijms160715625.
- Moore, Keith L., Agur, Anne M. R, (2014), *Essential Clinical Anatomy*, 3rd Edition, USA : Lippincott Williams & Wilkins.
- Ngatidjan PS. (2011). *Metode Laboratorium dan Toksikologi*. Artikel Kesehatan. Yogyakarta: FKUGM
- Nwokocha CR, et al. (2012). Possible mechanism of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (soursop) in normotensive Sprague-Dawley rats. *Pharmaceutical Biology.*; 1-6. DOI 10.3109/13880209.2012.684690.
- Pagana, K.D., Pagana, T.J., (2014). *Mosby's: Manual of Diagnostic and Laboratory Test*, 5th Ed, Elsevier, Missouri.
- Palmer, Medications and The Liver/Hepatitis, (2011), Available from URL: [http://www.liverdisease.com/cf\\_o/search.jht ml](http://www.liverdisease.com/cf_o/search.jht ml). [diakses pada 28-08-2018]
- Peloquin, Charles.A. (2008) *Tuberculosis.Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Seven edition. Pp. 1839-1843. The McGraw-Hill Companies
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). (2018). *Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia*. Retrieved from [www.klikpdpi.com/konsensus/tb/tb.html](http://www.klikpdpi.com/konsensus/tb/tb.html)
- Putz R, Pabst R., 2013. *Atlas Anatomi Manusia Sobotta jilid 2*, edisi ke-23. Jakarta: EGC.



- Ramayulis, R., (2015), Green Smoothie ala Rita Ramayulis 100 Resep 20 Khasiat, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Rana S, Ravinder P, Kim V, Kartar S, (2011). Effect of Different Oral Doses of IsoniazidRifampicin in Rats, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 289,:39-47.
- Rahardja, M.A. (2013). Hepamax. Available from URL : <http://www.kalbemed.com/Products/Drugs/Branded/tabid/245/ID/5812/Hepamax.aspx> [ diakses pada 18 Oktober 2018]
- Redaksi Trubus, (2012), My Healthy Life Daun Sirsak VS. Kanker, PT Trubus Swadaya, Depok.
- Rosdi MNM, Daud NNNNM. (2015).Cytotoxic effect of *Annona muricata* Linn leaves extract on Capan-1 cells. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 5(05): 45-48.
- Orlewicz, M.S. 2014. Alanine Aminotransferase.Publication. <http://emedicine.medscape>.
- Saukkonen, J.J, Cohn, D.L, Jasmer, R.M. (2012). Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J of Respiratory and Critical Care Medicine*.
- Schaberg T., Rebhan K., Lode H. (2011).Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*.;9:2026–2030.
- Sherwood, Lauralee (2011). *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem: Edisi 6*. EGC, Jakarta
- Sloane, Ethel,. 2012. *Anatomy and physiology: an easy learner*. Diterjemahkan oleh: James Veldman, EGC, Jakarta.

- Sousa OV, Vieira GDV, Pinho JJRG, Yamamoto CH, Alves MS. Antinociceptive and Anti Inflammatory Activities of the Ethanol Extract of *Annona muricata* L. Leaves in Animal Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11: 2067-2078. doi:10.3390/ijms11052067.
- Snell, Richard S,. 2017. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*; alih bahasa Liliana Sugiharto; Ed 9. EGC : Jakarta.
- Standring, Susan PhD DSc,(2008), *Gray's Anatomy, 39th Edition*, USA : Elsevier.
- Suhardjono, D., (2011) *Percobaan Hewan Laboratorium*, Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal. 207
- Sulistiyoningrum, E, Pribadi, FW (2010). 'Pengaruh pemberian suspensi meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap kerusakan hepar tikus putih yang diinduksi antituberkulosis rifampisin dan isoniazid', *Mandala of Health*, vol. 4, no. 1
- Sweetman, S.C., (2011), *Martindale The Complete Drug Reference, Thirty Sixth Edition*, Pharmaceutical Press, New York.
- Tortora, Gerald J., Derrickson, Bryan H., (2012), *Principles of Anatomy and Physiology*, 13th ed, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Tostmann, A., Boeree., M.J., Aanoutse, R.E., de Lange, W.C.M, Van Der Ven, A.J.A.M., Dekhuijzen, R. 2007, Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity Concise up-to-date review, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*
- Weisiger, R. A., 2011, Isoniazid hepatotoxicity, *Emedicine*, 21, 1-10.
- World Health Organization. (2016).*Global tuberculosis report*

Wurdianing I, Nugraheni SA, Rahfiludin Z. (2014) Efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap profil lipid tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Gizi Indonesia*.; 3(1) : 96-101

Zakiah, Noni. Frenki. Yanuarman. Munazar., (2017) Aktifitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sirsak ( *Anona Muricata L.*) Terhadap Kerusakan hepar Tikus yang diinduksi Paracetamol. *Bagian Farmakologi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Aceh.*

©UKDW