

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR 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:

SARAH KALIS SALITA

41150006

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA**

2019

**LEMBAR PENGESAHAN
KARYA TULIS ILMIAH**

Judul :

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR PADA TIKUS YANG DIINDUKSI
RIFAMPISIN DAN ISONIAZID**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**SARAH KALIS SALITA
41150006**

dalam Ujian Skripsi Program Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana
dan dinyatakan DITERIMA
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran pada tanggal 28 Maret 2019

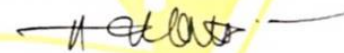
Nama Dosen

Tanda Tangan

1. dr. Tejo Jayadi, Sp.PA
(Dosen Pembimbing I)



2. dr. H. Sulanto Saleh-Danu R., MD, Sp.FK :
(Dosen Pembimbing II)



3. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA :
(Dosen Penguji)



**Yogyakarta, 28 Maret 2019
Disahkan oleh:**

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik,



Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA



dr. Yanti Ivana, M.Sc

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS HEPAR 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, 28 Maret 2019


(Sarah Kalis Salita)

41150006

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : Sarah Kalis Salita

NIM : 41150006

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 GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS HEPAR 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, 28 Maret 2019

Yang menyatakan,



(Sarah Kalis Salita)

41150006

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 Gambaran Histopatologis Hepar 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. Tejo Jayadi, Sp.PA 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. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana sekaligus 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. Sunarna dan Tri Widayati selaku orang tua penulis, Daniel Brilianto selaku kakak penulis, untuk kesabaran, kasih, dukungan, doa, dan penghiburan dalam masa senang dan sulit dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
8. Teman-teman yang paling penulis sayangi, Adek Widya, Jourdy Kharisma, Nadia Tuankotta, I Gusti Ayu Sherlyta, Stany Renjaan dan Pradipta Bararinda yang senantiasa mendukung penulis dalam suka maupun duka saat masa penulisan karya tulis ilmiah ini.
9. Daniel Pranata Evan Tjahjono sebagai pendamping penulis yang selalu mengingatkan dan memberi semangat dan mendukung selalu dalam pengerjaan skripsi ini.
10. 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, 28 Maret 2018



Sarah Kalis Salita

DAFTAR ISI

HALAMAN DEPAN.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Bagi Peneliti	5
1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan	5
1.4.3. Bagi Masyarakat Luas	5
1.5. Keaslian Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Sirsak.....	6
2.1.1. Klasifikasi sirsak	6
2.1.2. Morfologi sirsak	7
2.1.3 Pengenalan sirsak	7
2.1.4. Kandungan.....	9
2.1.5. Aktivitas farmakologis	10
2.2. Hepar	10

2.2.1. Anatomi hepar	10
2.2.3. Fisiologi hepar	13
2.2.2. Histopatologi Hepar	14
2.3. <i>Rifampisin</i> dan <i>Isoniazid</i>	18
2.3.1. Farmakokinetik <i>rifampisin</i> dan <i>isoniazid</i>	18
2.3.2. Farmakodinamik <i>rifampisin</i> dan <i>isoniazid</i>	19
2.3.3. Hepatotoksisitas oleh <i>rifampisin</i> dan <i>isoniazid</i>	19
2.4. Hepamax	23
2.5. Landasan Teori	24
2.6. Kerangka Teori	24
2.7. Kerangka Konsep	27
2.8. Hipotesis	28
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	29
3.1. Rancangan Penelitian	29
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	29
3.3. Populasi dan sampling	30
3.3.1. Populasi	30
3.3.2. Sampel	30
3.3.3. Besar Sampel	30
3.3.4. Teknik Pengambilan Sampel	32
3.4 Variabel Penelitian	33
3.4.1. Pengertian	33
3.4.2. Definisi Operasional	34
3.5. Alat dan Bahan Penelitian	37
3.5.1. Alat Penelitian	37
3.5.2. Bahan Penelitian	38
3.6. Pelaksanaan Penelitian	38
3.6.1. Perlakuan hewan coba	38
3.6.2. Pelaksanaan Perlakuan	38
3.6.3 Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak	42

3.6.4. Penentuan Dosis	43
a. Dosis rifampisin dan Isoniazid.....	43
b. Dosis Ekstrak Daun sirsak	43
c. Dosis Hepamax	45
3.6.5. Pembuatan Preparat Histologi Hepar	46
3.6.6. Pembacaan Hasil	48
3.7. Analisis Data	48
3.8. Etika penelitian.....	49
3.9. Jadwal Pelaksanaan Penelitian.....	50
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	51
4.1 Hasil Penelitian	51
4.2 Pembahasan.....	42
4.3 Keterbatasan penelitian	66
4.3.1. Kesulitan Penelitian.....	66
4.3.2. Kelemahan Penelitian.....	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	67
5.1. Kesimpulan	67
5.2. Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA.....	69
LAMPIRAN 1.....	75
LAMPIRAN 2.....	80
LAMPIRAN 3.....	82
LAMPIRAN 4.....	84
LAMPIRAN 5.....	85
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	86

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian.....	5
Tabel 2.1 Kandungan kimia daun sirsak 1.....	8
Tabel 2.2 Kandungan kimia daun sirsak 2.....	9
Tabel 3.1 Alur pelaksanaan penelitian.....	41
Tabel 3.2 Kriteria penilaian perubahan struktur histologi.....	47
Tabel 3.3 Jadwal pelaksanaan penelitian.....	51

©UKDW

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lobulus Hepar	11
Gambar 2.2 Trias Porta	12
Gambar 2.3 Asinus Hepar	14
Gambar 2.4 Hati tikus normal	17
Gambar 2.5 Degenerasi vakuoler	18
Gambar 2.6 Histopatologi hepar tikus	18
Gambar 2.7 Hepatotoksik Isoniazid	22
Gambar 2.8 Hepamax.....	26
Gambar 2.9 Kerangka teori	26
Gambar 2.10 Kerangka konsep.....	27
Gambar 4.1 Jumlah Lapang pandang.....	54
Gambar 4.2 Gambaran struktur histologis K-	57
Gambar 4.3 Gambaran struktur histologis K+	57
Gambar 4.4 Gambaran struktur histologis P1	58
Gambar 4.5 Gambaran struktur histologis P2	58
Gambar 4.6 Gambaran struktur histologis P3	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pengamatan.....	75
Lampiran 2. Analisis Data.....	80
Lampiran 3. Dokumentasi.....	82
Lampiran 4. Ethical Clearance.....	84
Lampiran 5. Sertifikat.....	85
Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup.....	86

©UKDWN

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hepar merupakan salah satu organ yang penting bagi tubuh kita. Hepar yang menjadi organ terbesar dalam tubuh ini memiliki banyak fungsi yang kompleks. Berbagai metabolisme terjadi di dalam hepar. Selain itu, hepar juga berperan dalam detoksifikasi obat-obatan karena itulah kerusakan sel hepar lebih mudah terjadi meskipun hepar mempunyai kemampuan regenerasi sel yang lebih hebat dari organ yang lain (Guyton & Hall, 2014). Proses ini berlangsung dalam waktu relatif lama. Hal inilah yang menjadi penting bagi kita untuk tetap menjaga kesehatan hepar.

Rifampisin dan isoniazid adalah obat – obat yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis (TBC). Dua obat ini merupakan obat lini pertama dan yang paling aktif digunakan sepanjang pengobatan (Chambers, 2009). Obat lini pertama lain yang sering digunakan antara lain pirazinamid, etambutol dan streptomisin. Rifampisin merupakan antibiotik yang bersifat bakterisida terhadap *M. Tuberculosis*. Isoniazid merupakan antibiotik yang bersifat bakteriosida terhadap *M. Tuberculosis* yang digunakan untuk terapi tunggal sebagai profilaksis maupun sebagai kombinasi dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT). (Weisiger, 2007)

Di Indonesia tuberkulosis adalah pembunuh nomor satu di antara penyakit menular dan merupakan penyebab kematian nomor empat pada seluruh kalangan usia (GBD *compare*, 2016). Sehingga penggunaan rifampisin dan isoniazid masih banyak di Indonesia. Di tingkat global, Indonesia berada di peringkat 8 dari 27 negara dengan beban MDR-TB terbanyak di dunia dengan perkiraan sejumlah 6.900. (WHO, 2013)

Meskipun sekitar 85% kasus TB berhasil diobati, efek samping terkait pengobatan termasuk hepatotoksitas, reaksi kulit, gangguan gastrointestinal dan neurologis merupakan penyebab morbiditas yang signifikan yang menyebabkan berkurangnya efektivitas terapi. Hepatotoksitas adalah yang paling umum dari semua efek buruk yang menyebabkan penghentian obat pada 11% pasien yang diobati dengan kombinasi isoniazid, rifampisin dan pirazinamid. (Schaberg et al, 1996).

Penggunaan kombinasi isoniazid dan rifampisin ini potensial meningkatkan resiko kejadian kerusakan hepar (Palmer, 2004) . Rifampisin merupakan salah satu obat anti-TB yang berkontribusi mendasari hepatotoksitas idiosinkratik di seluruh dunia. (Devarbhavi et al, 2010). Isoniazid menyebabkan kerusakan hepar berupa degenerasi vakuoler dan nekrosis fokal. (Sulistyoningrum dan Pribadi, 2010). Pada penggunaan jangka lama dianjurkan untuk memantau fungsi hati secara periodik.

Tumbuhan *Annona muricata* atau lebih dikenal dengan tumbuhan sirsak telah lama digunakan sebagai obat tradisional yang luas. Beberapa

kajian ilmiah telah membuktikan bahwa ekstrak dari daun tumbuhan sirsak dapat menghasilkan efek hipoglikemik (Adewole dan Martins, 2006), 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).

Diantara kandungan kimia yang ditemukan pada tumbuhan *A. muricata* antara lain alkaloid, minyak atsiri, flavonol triglikosida, fenolik, flavonoid, acetogenin dan siklopeptida (Moghadamtousi et al, 2015). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak daun sirsak sebagai hepatoprotektor tikus dari kerusakan yang disebabkan oleh induksi rifampisin dan isoniazid.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap gambaran histopatologis hepar pada tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid?

1.3. Tujuan Penelitian

- Mengetahui efek ekstrak daun sirsak terhadap gambaran histopatologis hepar pada tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid.

- Mengetahui apakah dengan peningkatan dosis ekstrak daun sirsak akan memberikan efek protektif yang semakin baik terhadap sel hepar tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Memberikan informasi ilmiah mengenai efek yang ditimbulkan ekstrak daun sirsak terhadap gambaran histopatologis hepar tikus yang telah diinduksi rifampisin dan isoniazid.

1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan

Memberikan pertimbangan penelitian lebih lanjut mengenai sifat ekstrak daun sirsak sebagai bahan alami yang dapat mencegah kerusakan hepar.

1.4.3. Bagi Masyarakat Luas

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai sifat daun sirsak sebagai salah satu bahan yang bersifat hepatoprotektor.

1.5. Keaslian Penelitian

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

Tabel 1.1 : Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Amelia, 2008	Efek Hepatoprotektor Ekstrak Daun Teh Hijau (Camellia sinensis) Pada Tikus Putih (Rattus novgicus) yang diinduksi Isoniazid	Post Only Control group. Sampel 30 tikus wistar putih jantan dibagi secara random menjadi 5 kelompok yang 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.
Sulistyoningrum dan Priyadi, 2010	Pengaruh Pemberian Suspensi Meniran (Phyllanthus niruri L.) Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Putih yang diinduksi Antituberkulosis Rifampisin dan Isoniazid	post-test-only control group. Sampel 25 tikus wistar putih jantan. Hewan coba dibagi menjadi lima kelompok masing masing 5 ekor.	Pemberian suspensi meniran (Phyllanthus niruri L) mulai dosis 16,2 mg/hari dapat menurunkan kadar ALT akibat induksi 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

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

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

- Ekstrak daun Sirsak terbukti memiliki efek protektif terhadap hepar tikus yang diinduksi dengan rifampisin dan isoniazid, dilihat dari gambaran histopatologis
- Peningkatan dosis ekstrak daun sirsak memberikan efek protektif yang semakin baik terhadap sel hepar tikus yang dipapar rifampisin dan isoniazid. Pada peningkatan ekstrak menjadi 54 mg/kgBB tikus menunjukkan perbaikan secara gambaran histologis dibandingkan dengan dosis 27mg/kgBB tikus.

5.2. Saran

- perlu dilakukan penelitian mengenai dosis efektif ekstrak daun sirsak yang dapat memproteksi hepar terhadap paparan rifampisin dan isoniazid.
- Perlu dilakukan uji toksisitas dari ekstrak daun sirsak dan efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan ekstrak daun sirsak.

- Perlu dilakukan penelitian mengenai efek protektif ekstrak daun sirsak terhadap induksi rifampisin dan isoniazid dengan melihat kadar enzimatik hepar.
- Perlu dilakukan perhitungan jumlah daun sirsak yang dibutuhkan dalam dosis manusia dalam satuan lembar

©UKDW

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.
- Adewole SO, Martins EAC. (2006). 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.
- Amelia, 2008. Efek hepatoprotektor ekstrak daun teh hijau (*camellia sinensis*) padatikus putih (*rattus novergicus*) yang diinduksi isoniazid. FK UNS. Surakarta
- Arimbi, (2010). Gangguan Hemodinamik. Departemen Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Surabaya. 7-8.
- 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
- Bethesda, MD,. (2004). American Society of Health-System Pharmacist., p. 558
- Blazka, M., Elwell, M., Holladay, S., Wilson, R. and Luster, M. (1996). Hithopathology of Acetaminophen-Induced Liver Changes: Role of Interleukin 1 α and Tumor Necrosis Factor α . *Toxicologic Pathology*, 24(2), pp. 181-189.

- Bum, EN, Taiwe GS, Moto FCO,. (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, (2009).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 Pharmacotheraapeutics, 4(4), p.303.
- Depkes,. (2005). Pharmaceutical care untuk penyakit Tuberkulosis. Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik. Depkes RI
- 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.
- Gartner,L.P., Hiatt, J.L., Strum, J.M. (2011). Biologi Sel dan Histologi. Edisi 6. Alih bahasa Dr. Fajar Arifin Guna Wijaya. Tangerang: Binarupa Aksara
- GBD Compare. (2016). GBD Compare 2015-2016 Indonesia. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [Accessed 1 Maret 2019].

- Goodman L. S., Gilman A. (2008). *Dasar Farmakologi Terapi*. Hardman K. G., Limbird L. E., Aisyah C. (eds). Edisi X. Jakarta: EGC
- Greaves, P., (2000). Histopathology of Preclinical toxicity Studies Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, Second Edition 372-380. Elsevier, Amsterdam
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E.(2014). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC
- Haro G, Utami NP, Sitompul E. (2014). Study Of The Antibacterial Activities Of Sour sop (*Annona muricata* L.) Leaves. International Journal of PharmTech Research.; 6(2) : 575-581.
- Haschek, W. M, Wallig, M.A and Rosseaux, C (2010). Fundamental of Toxicology Pathology. 2nd edition. San Diego: Academic Press
- Imron, M., Munif, A., (2010), Metodologi Penelitian Bidang Kesehatan, Jakarta: Sagung Seto.
- Kar, A.,(2007), Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology (RevisedExpanded Second Edition), New Age International
- Kim, Dae-Ok, Griffith P.D., Olga Padilla Z. (2004), Flavonoids and Antioxidant Capacity of Various Cabbage Genotypes at Juvenile Stage. Kyung Hee University
- Klassen, Curtis D. (2001). Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of Poisons Sixth Edition. United States of America: McGraw-Hill
- Kumar, V., Abbas, A., Aster,J., Robbins, S., Cornain, S. and Nasar, I. (2015) *Buku ajar patologi Robbins*. Jakarta:EGC

Mescher, A. L. (2012). Histologi dasar junqueira: Teks & atlas. Jakarta: EGC

Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G., Hapipah Mohd A., Kadir HA, (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, (2007), *Essential Clinical Anatomy*, 3rd Edition, USA : Lippincott Williams & Wilkins.

Ngatidjan PS. (2006). *Metode Laboratorium dan Toksikologi*. Artikel Kesehatan. Yogyakarta: FKUGM

Nwokocha CR Owu DU, Gordon A, Thaxter K, McCalla G, Ozolua RI, Young L. (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.

Palmer, Medications and The Liver/Hepatitis, (2004), Available from URL: http://www.liverdisease.com/cf_o/search.jht ml. [diakses pada 28-08-2018]

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]

Ramayulis, R., (2015), *Green Smoothie ala Rita Ramayulis 100 Resep 20 Khasiat*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

- 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.
- Saukkonen, JJ., Cohn, D.L., Jasmer, R.M., Schenker. (2006), An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy, *Am J Respir Crit Care Med*
- Schaberg T., Rebhan K., Lode H. (1996). Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*; 9:2026–2030.
- Sherwood, L. (2014). *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC.
- Sousa OV, Vieira GDV, Pinho JJRG, Yamamoto CH, Alves MS (2010). Antinociceptive and Anti Inflammatory Activities of the Ethanol Extract of *Annona muricata* L. Leaves in Animal Models. *Int. J. Mol. Sci*; 11: 2067-2078. doi:10.3390/ijms11052067.
- Standring, Susan PhD DSc, (2008), *Gray's Anatomy*, 39th Edition, USA : Elsevier.
- Suhardjono, D., (1995) *Percobaan Hewan Laboratorium*, Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal. 207
- Sulistyoningrum, 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
- Thoolen, B., Maronpot, R., Harada, T., Nyska, A., Rousseaux, C., Nolte, T., Malarkey, D., Kaufmann, W., Kuttler, K., Descgl, U., Nakae, D., Gregson, R., Vinlove, M., Brix, A., Singh, B., Belpoggi, F. and Ward, J. (2010). Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Hepatobiliary System. *Toxicology Pathology*, 38, pp.5S-81S

- Tortora, Gerald J., Derrickson, Bryan H., (2012), Principles of Anatomy and Physiology, 13th ed, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Tostmann, A., Boeree, M.J., Aarnoutse, 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*
- Trubus, (2012), *My Healthy Life Daun Sirsak VS. Kanker*, PT Trubus Swadaya, Depok.
- Weisiger, R. A., (2007), Isoniazid hepatotoxicity, *Emedicine*, 21, 1-10.
- Wen Wu J, Lin L, dan Tsai T. (2009). Drug-drug interaction of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol.* 121:185-193
- WHO World Health Organization. (2013). Global tuberculosis report
- Wintariani dan Suena,. (2017). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* lamk) Sebagai Hepatoprotektor Terhadap Kadar Bilirubin Total Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Prodi Farmasi Klinis, Institut Ilmu Kesehatan Medika Persada Bali
- 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) Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kerusakan Hati Tikus yang diinduksi Paracetamol. *Bagian Farmakologi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Aceh.*