

PENGARUH EKSTRAK BUAH KIWI (*ACTINIDIA DELICIOSA*) TERHADAP KADAR ENZIM HEPAR TIKUS WISTAR TERINDUKSI PARASETAMOL

Naufal Fauzan Ihsan¹, Innawati Jusup², Amallia N. Setyawati²

¹Mahasiswa Program Studi S-1 Ilmu Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Kasus efek samping obat parasetamol berupa kerusakan hepar sekitar 9,5% akibat pemberian parasetamol yang melebihi dosis terapeutik. Metabolit aktif obat ini akan memicu pembentukan stress oksidatif. Kerusakan hepar dapat dideteksi dini melalui enzim hepar (ALT dan AST). Buah kiwi (*Actinidia deliciosa*) memiliki potensi sebagai hepatoprotektor karena kaya akan vitamin C dan senyawa polifenol.

Tujuan : Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* terhadap kadar enzim hepar tikus wistar terinduksi parasetamol.

Metode : Penelitian true experimental dengan metode post test only with control group design. Penelitian ini menggunakan lima kelompok, kelompok kontrol negatif yang diberi pakan standar (K1), kelompok kontrol positif yang diberi pakan standar dan induksi parasetamol (K2), dan kelompok perlakuan yang diberi pakan standar, induksi parasetamol, dan ekstrak *Actinidia deliciosa* 100 mg/kgBB (P1), 200 mg/kgBB (P2), serta 400 mg/kgBB (P3).

Hasil : Kadar ALT kelompok K1 $72,08 \pm 4,56$ ng/dL, kelompok K2 $325,61 \pm 82,80$ ng/dL, kelompok P1 $311,67 \pm 89,80$ ng/dL, kelompok P2 $474,15 \pm 94,21$ ng/dL, dan kelompok P3 $444,61 \pm 131,83$ ng/dL. Kadar AST kelompok K1 $128,43 \pm 6,85$ ng/dL, kelompok K2 $388,35 \pm 84,83$ ng/dL kelompok P1 $239,65 \pm 76,75$ ng/dL, kelompok P2 $597,00 \pm 46,70$ ng/dL, dan kelompok P3 $556,20 \pm 98,61$. Terdapat perbedaan kadar ALT bermakna antarkelompok ($p = 0,040$) dan AST bermakna antarkelompok ($p = 0,003$).

Kesimpulan : Terdapat pengaruh ekstrak *Actinidia deliciosa* 100 mg/kgBB terhadap kadar enzim hepar tikus wistar terinduksi parasetamol.

Kata kunci: parasetamol, kiwi, *Actinidia deliciosa*, hepar, ALT, AST

ABSTRACT

THE EFFECT OF KIWIFRUIT (*Actinidia deliciosa*) EXTRACT TO LIVER ENZYMES LEVELS ON WISTAR RATS INDUCED WITH PARACETAMOL

Background: Drug induced liver injury, which may occur due to admission of paracetamol above the therapeutic dose contributes about 9.5% of drug adverse effect cases. Paracetamol metabolites may promote oxidative stress formation. Liver injury can be detected by measuring liver enzymes (ALT and AST). Kiwifruit (*Actinidia deliciosa*) is considered hepatoprotector due to its rich content in vitamin C and polyphenols.

Aim: To identify the effect of ADE on liver enzyme levels in wistar rats induced with paracetamol.

Method: This research was a true experimental study using the post test only with control group design. This study used five groups; negative control was given standard feeding (K1), positive control was given standard feeding and paracetamol induction (K2), and treatments

were given standard feeding, paracetamol induction, and ADE 100mg/kgBW (P1), 200 mg/kgBW (P2), and 400 mg/kgBW (P3).

Result: ALT level on K1 was 72.08 ± 4.56 ng/dL, K2 was 325.61 ± 82.80 ng/dL, P1 was 311.67 ± 89.80 ng/dL, P2 was 474.15 ± 94.21 ng/dL, and P3 was 444.61 ± 131.83 ng/dL. AST level on K1 was 128.43 ± 6.85 ng/dL, K2 was 388.35 ± 84.83 ng/dL, P1 was 239.65 ± 76.75 ng/dL, P2 was 597.00 ± 46.70 ng/dL, and P3 was 556.20 ± 98.61 ng/dL. There are significant differences in the level of ALT ($p = 0.040$) and AST between groups ($p = 0.003$).

Conclusion: There are effects of AED 100 mg/kgBW toward ALT and AST level in wistar rats induced with paracetamol.

Keywords: paracetamol, kiwifruit, *Actinidia deliciosa*, liver, ALT, AST

PENDAHULUAN

Parasetamol telah menjadi obat analgetik dan antipiretik yang paling banyak dipergunakan oleh masyarakat luas. Pemberian parasetamol melebihi dosis terapeutik 250 mg/kgBB dapat menyebabkan jejas pada hepar, ren, dan organ lain dalam tubuh manusia dan hewan.^{1, 2} Parasetamol dimetabolisme di hepar melalui konjugasi dengan asam glukuronat dan sulfat. Senyawa ini juga dimetabolisme oleh isoenzim sitokrom P450 menjadi senyawa toksik *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). NAPQI dalam keadaan normal dapat didetoksifikasi oleh *glutathione* menjadi senyawa merkapturat sehingga tidak bersifat toksik akan tetapi dalam dosis yang tinggi, NAPQI akan menghabiskan cadangan *glutathione* dalam hepatosit. Kondisi ini menyebabkan senyawa ini berikatan dengan protein mitokondria hepar dan membentuk stress oksidatif yang menginisiasi peroksidasi lipid sehingga terjadi jejas, apoptosis, atau nekrosis pada hepatosit.²

Enzim-enzim hepar seperti aminotransferase, alkali fosfatase, dan γ -glutamyl transpeptidase merupakan senyawa yang berperan sebagai penanda kerusakan pada hepar. Kadar enzim yang abnormal memberikan petanda jejas pada hepar. Konsentrasi enzim aminotransferase seperti AST dan ALT ditemukan paling tinggi pada hepar dibandingkan dengan organ lain seperti ginjal dan otot, sehingga baik jejas akut maupun kronik akan menyebabkan peningkatan konsentrasi enzim-enzim ini pada serum. ALT terletak sepenuhnya di sitoplasma sel sedangkan AST terdapat pada sitosol (20%) dan mitokondria (80%).³

Buah kiwi (*Actinidia deliciosa*) merupakan salah satu buah yang memiliki potensi sebagai hepatoprotektor alami. Buah ini kaya akan vitamin C dan senyawa polifenol. *Actinidia deliciosa* juga mengandung fitonutrien seperti karoten, lutein, flavonoid, dan klorofil.^{6 7} Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa*

sebelum pemberian indometasin menyebabkan perbaikan lesi histogis pada hepar akibat toksisitas indometasin dan parasetamol.^{7,8} Akan tetapi, masih sedikit studi yang mempelajari khasiat hepatoprotektif dari ekstrak *Actinidia deliciosa* dengan menggunakan enzim hepar sebagai penanda kerusakan jaringan. Studi lain memaparkan pemberian metionin dan bubuk *Actinidia deliciosa* dapat memperbaiki status enzim hepar dan status lipid pada hepatotoksitas karena parasetamol.⁹

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* terhadap kadar enzim hepar serta dosis optimal dari ekstrak *Actinidia deliciosa* yang dapat diberikan.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian *true experimental* dengan metode *post test only with control group design*. Sampel penelitian 35 ekor tikus wistar jantan, umur minimal 8minggu, berat 140-250 gram, sehat dan tidak tampak cacat secara anatomi.

Besar sampel ditentukan berdasarkan ketentuan WHO yaitu minimal 5 ekor wistar untuk setiap perlakuan. Pada penelitian ini jumlah wistar jantan untuk setiap perlakuan sebanyak 7 ekor, sehingga jumlah mencit jantan yang dibutuhkan adalah 35 ekor.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB. Variabel terikat penelitian ini adalah kadar enzim hepar (ALT dan AST) serum tikus wistar terinduksi parasetamol setelah pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa*.

Pada tiap kelompok penelitian dilakukan pengolahan dan analisis. Data primer berupa kadar ALT dan AST serum yang diperoleh setelah dilakukan intervensi akan diolah menggunakan uji normalitas data *Shapiro-Wilk*, *Levene test* dan dilanjutkan dengan pengolahan data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney-U*.

HASIL

Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian yang sudah dilakukan ini terdiri dari 5 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor hewan percobaan yaitu tikus wistar. Tikus wistar diadaptasi terlebih dahulu selama satu minggu dan setelah masa adaptasi selesai tidak ditemukan adanya tikus yang mati.

Kelompok K1 adalah kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan pakan standar, sedangkan kelompok K2 adalah kelompok kontrol positif yang diberikan pakan standar dan induksi parasetamol 1500 mg/kgBB.

Kelompok P1 sebagai kelompok perlakuan pertama diberikan pakan standar dan kemudian induksi parasetamol 1500 mg/kgBB pada tiga hari terakhir perlakuan setelah pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* sebanyak 100 mg/kgBB.

Kelompok P2 sebagai kelompok perlakuan kedua diberikan pakan standar dan kemudian induksi parasetamol 1500 mg/kgBB pada tiga hari terakhir perlakuan setelah pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* sebanyak 200 mg/kgBB.

Kelompok P3 sebagai kelompok perlakuan ketiga diberikan pakan standar dan kemudian induksi parasetamol 1500 mg/kgBB pada tiga hari terakhir perlakuan setelah pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* sebanyak 400 mg/kgBB.

Setelah diberi perlakuan, dilakukan pengambilan darah sampel dari seluruh kelompok pada pleksus retroorbitalis untuk kemudian dilakukan pemeriksaan kadar ALT dan AST. Kemudian, terminasi tikus dilakukan sesuai dengan etika penelitian. Terdapat dua sampel yang mengalami *drop-out* karena mati, satu ekor dari kelompok K2 dan satu ekor dari kelompok P3. Sebanyak satu sampel dari kelompok K1, P1, dan P2 tidak dianalisa agar jumlah sampel perkelompok sama. Walaupun begitu, penelitian tetap dilakukan tanpa menambah jumlah sampel karena sampel di tiap kelompok masih memenuhi kriteria WHO.

Analisis Deskriptif dan Uji Hipotesis

Data yang diperoleh dari penelitian yang telah dilakukan berupa kadar ALT dan AST serum yang berupa data numerik sebagai berikut,

Tabel 1. Analisis deskriptif umum kadar ALT dan AST

	Kelompok	Rerata (ng/dL)	Std. Error	Median (ng/dL)	Min. (ng/dL)	Maks. (ng/dL)
ALT	K1	72,08	4,56	76,00	52,5	81,7
	K2	325,61	82,80	331,65	34,0	613,7
	P1	311,67	89,80	213,70	116,4	688,1
	P2	474,15	94,21	543,95	86,9	668,5
	P3	444,61	131,83	582,30	4,2	720,0
AST	K1	12,43	6,85	123,00	109,8	152,3
	K2	388,35	84,83	397,60	65,3	639,5

P1	239,65	76,75	182,95	69,1	593,8
P2	597,00	46,70	571,60	435,4	773,4
P3	556,20	98,61	625,85	166,5	768,7

Kelompok K1 sebagai kontrol negatif memiliki kadar (rerata ± SE) ALT sebesar 72,08 ± 4,56 ng/dL dan kadar AST sebesar 128,43 ± 6,85 ng/dL. Kelompok K2 yang diberi induksi parasetamol memiliki kadar ALT sebesar 325,61 ± 82,80 ng/dL serta kadar AST sebesar 388,35 ± 84,83 ng/dL. Pada kelompok P1 yang diberi ekstrak *Actinidia deliciosa* 100 mg/kgBB, didapatkan kadar ALT sebesar 311,67 ± 89,80 ng/dL dan kadar AST sebesar 239,65 ± 76,75 ng/dL sedangkan pada kelompok perlakuan yang lain ditemukan nilai kadar ALT dan AST yang relatif tinggi. Pada kelompok P2 yang mendapat ekstrak *Actinidia deliciosa* 200 mg/kgBB ditemukan kadar ALT sebesar 474,15 ± 94,21 ng/dL dan kadar AST sebesar 597,00 ± 46,70 ng/dL. Kelompok P3 yang diberi ekstrak *Actinidia deliciosa* 400 mg/kgBB memiliki kadar ALT sebesar 444,61 ± 131,83 ng/dL serta kadar AST sebesar 556,20 ± 98,61 ng/dL.

Langkah pertama dalam analisis hipotesis adalah uji normalitas. Uji ini dilakukan untuk mengetahui apakah data yang ada terdistribusi normal atau tidak. Uji normalitas yang dilakukan adalah uji Saphiro-Wilk karena jumlah data kurang dari 50.

Tabel 2. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* pada kadar ALT dan AST

		K1	K2	P1	P2	P3
ALT	p	0,208*	0,954*	0,149*	0,194*	0,069*
AST	p	0,427*	0,902*	0,131*	0,786*	0,253*

Keterangan *: Signifikan ($p > 0,05$)

Dari tabel 2 di atas terdapat data tidak terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil uji *Levene* menunjukkan varians data tidak homogen ($p < 0,05$). Karena syarat uji *one way Anova* tidak terpenuhi, dilakukan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* sebagai uji hipotesis penelitian untuk mengetahui perbedaan kadar ALT dan AST yang bermakna antar kelompok.

Tabel 3. Analisis *Kruskal-Wallis* pada kadar ALT dan AST

	Kelompok	Rerata (ng/dL)	p
ALT	K1	72,08	0,040*
	K2	325,61	

	P1	311,67	
	P2	474,15	
	P3	444,61	
AST	K1	128,43	0,003*
	K2	388,35	
	P1	239,65	
	P2	597,0	
	P3	556,20	

Keterangan *: Signifikan ($p < 0,05$)

Uji *Kruskal-Wallis* pada kadar ALT dan AST menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antarkelompok ($p < 0,05$). Analisis data dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney U* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antara kelompok yang satu dengan yang lain.

Tabel 4. Analisis uji *Mann-Whitney U* pada kadar ALT dan AST

	Kelompok	K1	K2	P1	P2	P3
ALT	K1	-	0,055	0,004*	0,004*	0,150
	K2	0,055	-	0,749	0,150	0,337
	P1	0,004*	0,749	-	0,423	0,522
	P2	0,004*	0,150	0,423	-	0,873
	P3	0,150	0,337	0,522	0,873	-
AST	K1	-	0,055	0,109	0,004*	0,004*
	K2	0,055	-	0,262	0,055	0,200
	P1	0,109	0,262	-	0,025*	0,037*
	P2	0,004*	0,055	0,025*	-	0,749
	P3	0,004*	0,200	0,037*	0,749	-

Keterangan *: Signifikan ($p < 0,05$)

Hasil analisis deskriptif umum dan uji *Mann-Whitney U* menunjukkan adanya peningkatan kadar ALT yang tidak signifikan pada kelompok K1 dibandingkan dengan K2. Selain itu, juga terdapat penurunan kadar ALT tidak signifikan pada kelompok K2 terhadap P1. Peningkatan kadar ALT pada kelompok K2 terhadap P2 dan P3 juga ditemukan tidak signifikan. Begitu pula pada perubahan kadar ALT antarkelompok perlakuan juga ditemukan tidak signifikan.

Dari grafik dan tabel di atas juga ditemukan adanya peningkatan kadar AST yang tidak signifikan pada kelompok K1 dibandingkan dengan K2, penurunan tidak signifikan pada kelompok K2 terhadap P1, serta peningkatan yang tidak signifikan pada kelompok K2 dibandingkan dengan P2 dan P3. Data di atas juga menunjukkan adanya perbedaan kadar AST yang signifikan antara kelompok P1 dengan P2 serta P3.

Kelompok K1 berperan sebagai kontrol negatif yang hanya diberi pakan standar, sedangkan kelompok K2 sebagai kontrol positif diberi pakan standar dan diinduksi oleh parasetamol. Kelompok K1 memiliki rerata kadar ALT sebesar $72,08 \pm 4,56$ ng/dL, sedangkan pada kelompok K2 memiliki rerata kadar ALT sebesar $325,61 \pm 82,81$ ng/dL. Kelompok K2 yang diberi induksi parasetamol memiliki kadar ALT yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K1 yang tidak diberi induksi parasetamol. Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian parasetamol di atas dosis terapeutik dapat meningkatkan kadar ALT.⁵

Kelompok K2 juga memiliki kadar AST yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K1. Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar AST pada kelompok K1 sebesar $128,43 \pm 6,85$ ng/dL sedangkan rerata kadar AST pada kelompok K2 adalah sebesar $388,35 \pm 84,83$ ng/dL. Hasil ini sesuai dengan penelitian Nagib pada tahun 2013 yang menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar AST pada tikus yang keracunan parasetamol.⁹

Kadar ALT dan AST pada kelompok K2 yang diberi induksi parasetamol lebih tinggi daripada kelompok K1 yang hanya diberi pakan standar. Parasetamol dimetabolisme di dalam hepar oleh sitokrom P450 menjadi NAPQI yang bersifat toksik. Senyawa ini dapat dikonjugasi oleh GSH menghasilkan asetaminofen merkapturat yang bersifat tidak toksik. Pada kelompok K2, diduga persediaan GSH pada hepar sudah terkuras akibat konjugasi dengan NAPQI terus menerus. NAPQI yang terbentuk bereaksi dengan protein mitokondria hepatosit dan memicu stress oksidatif.²⁴ Stress oksidatif yang semakin menumpuk kemudian menyebabkan disfungsi mitokondria karena *mitochondrial permeability transition*, menurunkan potensial membran. Protein intermembran terlepas akibat membran luar yang ruptur, dan kemudian masuk ke dalam inti dan menyebabkan degradasi DNA yang masif. Hal ini menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih berat dan akhirnya mengakibatkan keluarnya enzim-enzim hepar seperti ALT dan AST ke dalam darah.^{26, 28}

Rerata kadar ALT pada kelompok K2, kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3 memiliki perbedaan. Kelompok P1 memiliki rerata kadar ALT lebih rendah dari kelompok K2, namun rerata kadar ALT pada kelompok P2 dan P3 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K2. Walaupun pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* dengan dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan kadar ALT pada kelompok K2, efek penurunan ini tidak signifikan ($p = 0,749$).

Rerata kadar AST pada kelompok K2, kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3 memiliki perbedaan. Sama seperti hasil pemeriksaan kadar ALT, kelompok P1 memiliki rerata kadar AST lebih rendah dari kelompok K2, namun rerata kadar AST pada kelompok P2 dan P3 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K2. Pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* dengan dosis 100 mg/kgBB tidak signifikan menurunkan kadar AST pada kelompok K2 ($p = 0,262$).

Kadar ALT dan AST pada kelompok P1 yang diberi ekstrak *Actinidia deliciosa* dengan dosis 100 mg/kgBB lebih rendah dari kelompok K2 sebagai kontrol positif. Hal ini dikarenakan *Actinidia deliciosa* merupakan sumber alami dari karotenoid dan flavonoid yang bermanfaat untuk menurunkan laju oksidasi lemak sehingga menghambat sintesis lipid peroksida. Kandungan vitamin E dan asam lemak omega-3 pada buah ini juga berkhasiat sebagai antioksidan. Selain itu, pada *Actinidia deliciosa* juga terdapat kandungan vitamin C yang ditemukan dua kali lebih banyak dibandingkan dengan jeruk, dimana vitamin C membantu tubuh dalam memproduksi GSH. Beta-karoten juga berperan dalam menstabilkan radikan berinti karbon dan bersinergi dengan vitamin C serta E untuk meningkatkan potensi antioksidannya.³¹ Karena dikonsumsi dalam dosis terapeutik, senyawa-senyawa tersebut berperan dalam melindungi hepatosit dari jejas yang ditimbulkan oleh NAPQI sebagai metabolit toksik dari parasetamol, sehingga ditemukan kadar ALT dan AST serum lebih rendah pada kelompok P1.¹⁸

Penelitian ini hanya mengukur derajat kerusakan hepar melalui pemeriksaan enzim ALT dan AST dengan metode kolorimetri dan menggunakan tikus wistar sebagai hewan coba.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terdapat penurunan kadar ALT dan AST pada tikus wistar terinduksi parasetamol yang diberi ekstrak *Actinidia deliciosa* 100 mg/kgBB.

Saran

Diperlukan pemeriksaan histopatologi hepar pada sampel untuk mengetahui keadaan hepar tiap sampel setelah perlakuan, dan diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai vitamin C dan quercetin sebagai senyawa aktif pada aktif pada *Actinidia deliciosa* yang berperan sebagai hepatoprotektor.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu – Layanan Penelitian Pra Klinik Pengembangan Hewan Percobaan (LPPT – LP3HP) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta pihak-pihak yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung hingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamza RZ, Al-harbi MS. Amelioration of paracetamol hepatotoxicity and oxidative stress on mice liver with silymarin and Nigella sativa extract supplements. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2015;5(7):521–31.
2. Singh H, Prakash A, Kalia AN, Majeed ABA. Synergistic hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Solanum xanthocarpum* and *Juniperus communis* against paracetamol and azithromycin induced liver injury in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. Elsevier Ltd; 2015;1–7.
3. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *Canadian Medical Association Journals*. 2005;172(3):367–79.
4. Kumar C, Ramesh A, Kumar J, Ishaq B. A review on hepatoprotective activity of medicinal plants. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011;2(3):501–15.
5. Dash DK, Yeligar VC, Nayak SS, Ghosh T, Rajalingam R, Sengupta P, et al. Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of *Ichnocarpus frutescens* (Linn.) {R}. {Br}. on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2007;6(3):755–65.
6. Kang W, Yang H, Hong HJ, Han CH, Lee YJ. Anti-oxidant activities of kiwi fruit extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. 2012;52:275–80.

7. Suko SIH. Pengaruh pemberian sari buah kiwi terhadap kerusakan histologis sel hepar mencit (*Mus musculus*) akibat pemberian parasetamol. 2012;68–136.
8. Amer MA, Eid JI, Hamad SR. Evaluation of Gastric and Hepatic Protective Effects of Kiwifruit Extract on Toxicity of Indomethacin in Swiss Albino Mice Using Histological Studies. 2014;3(7):1631–41.
9. Nagib RM. Combined Effects of Methionine and Kiwi Fruit on Paracetamol Induced Liver Injury. 2013;9(1):1–7.
10. Lindsay JG. Color Atlas of Biochemistry. Trends in Biochemical Sciences. 2005. 146 p.
11. Macherey AC, Dansette PM. Biotransformations Leading to Toxic Metabolites. Chemical Aspect. In: The Practice of Medicinal Chemistry. 2008. p. 674–96.
12. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. In: Mayo Clinic Proceedings. 2014. p. 95–106.
13. Farmer AD, Brind A. Drug-induced liver injury. Alcohol and Drugs. Elsevier Ltd; 2011;536–40.
14. Smyth EM, FitzGerald GA. Basic and clinical Pharmacology. Basic and clinical Pharmacology. 2012. 313-329 p.
15. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan Terapi. 5th ed. Jakarta; 2012. 931 p.
16. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 3rd ed. 2012. 978 p.
17. Moyer AM, Fridley BL, Jenkins GD, Batzler AJ, Pellemounter LL, Kalari KR, et al. Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: a cell line model system genome-wide association study. Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology. 2011;120(1):33–41.
18. Ingawale DK, Mandlik SK, Naik SR. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular , biochemical and immunological mechanism (s): A critical discussion. Environmental Toxicology and Pharmacology. Elsevier B.V.; 2013;37(1):118–33.
19. Jiang Y, Fan X, Wang Y, Chen P, Zeng H, Tan H, et al. Schisandrol B Protects Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity by Inhibition of CYP-Mediated Bioactivation and Regulation of Liver Regeneration. Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology. 2015;143(1):107–15.
20. Hinson JA, Al JET. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. 2003;31(12):1499–506.
21. Péry ARR, Brochot C, Zeman FA, Mombelli E, Desmots S, Pavan M, et al. Prediction of dose-hepatotoxic response in humans based on toxicokinetic / toxicodynamic modeling with or without in vivo data : A case study with acetaminophen. Toxicology Letters. Elsevier Ireland Ltd; 2013;220(1):26–34.
22. McGill MR, Lebofsky M, Norris HK, Slawson MH, Lynn M, Xie Y, et al. Plasma and liver acetaminophen-protein adduct levels in mice after acetaminophen treatment : Dose – response , mechanisms , and clinical implications. Toxicology and Applied Pharmacology. Elsevier Inc.; 2013;269(3):240–9.

23. McGill MR, Williams CD, Xie Y, Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice : Comparison of protein adducts , mitochondrial dysfunction , and oxidative stress in the mechanism of toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2012;264(3):387–94.
24. Jaeschke H, Williams CD, McGill MR, Xie Y, Ramachandran A. Models of drug-induced liver injury for evaluation of phytotherapeutics and other natural products. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;55:279–89.
25. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*. 2007;7(74):663–71.
26. Williams M. Aspartate aminotransferase (serum, plasma). *Analyte Monographs alongside the National Laboratory Medicine Catalogue*. 2013;
27. Sardini S. Penentuan Aktivitas Enzim GOT dan GPT dalam Serum dengan Metode Reaksi Kinetik Enzimatis Sesuai IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). In: *Prosiding Pertemuan dan Presentasi Ilmiah Fungsional Pengembangan Teknologi Nuklir I*. 2007. p. 91–106.
28. Williams M. Alanine aminotransferase (serum, plasma). *Analyte Monographs alongside the National Laboratory Medicine Catalogue*. 2012;3–7.
29. Gowda S, Desai PB, Hull V V, Math A a K, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *The Pan African medical journal*. 2009;3(November):17.
30. Inggrid HM, Santoso H. Ekstraksi Antioksidan dan Senyawa Aktif dari Buah Kiwi (*Actinidia deliciosa*). *Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat*. 2014;
31. Shastri K V., Bhatia V, Chapekar PRP, Chapekar VN. *Actinidia Deliciosa : a Review*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012;3(10):3543–9.
32. Hoff J. Methods of Blood Collection in the Mouse. *Lab Animal*. 2000;29(10):47–53.
33. University of Delaware. *Retro-orbital Blood Collection – Mouse*. 2010;
34. Carbone L, Carbone ET, Yi EM, Bauer DB, Lindstrom K a, Parker JM, et al. Assessing cervical dislocation as a humane euthanasia method in mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*. 2012;51(3):352–6.
35. Leary S, Underwood W, Lilly E, Anthony R, Cartner S, Corey D, et al. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition*. 2013.
36. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39:44–84.
37. Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants — Double-edged swords in cellular redox state Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010;3(4):228–37.
38. Marchi U De, Biasutto L, Garbisa S, Toninello A, Zoratti M. Quercetin can act either as an inhibitor or an inducer of the mitochondrial permeability transition pore : A demonstration of the ambivalent redox character of polyphenols. *BBA - Bioenergetics*. Elsevier B.V.; 2009;1787(12):1425–32.

39. Robaszekiewicz A, Balcerczyk A, Bartosz G. Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells. *Cell Biology International*. 2009;31:1245–50.
40. Podmore ID, Herbert KE, Mistry N, Griffiths HR, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*. 1998;392:1998.
41. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals , metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;160:1–40.
42. Rietjens IMCM, Boersma MG, Haan L De, Spenkelink B, Awad HM, Cnubben NHP, et al. The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C , vitamin E , carotenoids and flavonoids. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2002;11:321–33.