

PENGARUH EKSTRAK DAUN TEBU TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID PLASMA TIKUS YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA

THE EFFECT OF SUGARCANE LEAF EXTRACT ON MALONDIALDEHYDE PLASMA LEVELS IN CARBON TETRACHLORIDE-INDUCED RATS

IKA PUSPITA DEWI¹, JIHAN ULYA ULINNUHA¹, DIANA HOLIDAH¹

¹KELOMPOK RISET PRECLINICAL PHARMACOLOGY BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS JEMBER
JL KALIMANTAN I/2 KAMPUS TEGALBOTO JEMBER JAWA TIMUR
e-mail: ikapdewi@unej.ac.id

Abstrak

Peroksidasi lipid akibat radikal bebas dapat menyebabkan kematian sel yang dapat merusak berbagai organ, termasuk liver. Hal ini dapat ditandai dengan peningkatan kadar malondialdehid. Pengukuran parameter ini pada darah dan organ digunakan sebagai penanda adanya stres oksidatif. Radikal bebas akibat peroksidasi lipid dapat diredam dengan senyawa antioksidan. Beberapa penelitian telah membuktikan aktivitas antioksidan tebu (*Saccharum officinarum*). Daun tebu dan jus tebu dari varietas yang berbeda-beda telah menunjukkan sifat antioksidan yang baik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol tebu dengan berbagai dosis terhadap kadar malondialdehid plasma tikus yang diinduksi stress oksidatif dengan karbon tetraklorida (CCl₄). Daun tebu diekstraksi dengan maserasi dengan pelarut etanol 96%. Pembuatan kurva baku malondialdehid dilakukan dengan seri larutan 1,1,2,2-tetraethoxypropane. Pengujian dilakukan terhadap hewan uji tikus Wistar yang dibagi menjadi beberapa kelompok. Pembagian kelompok meliputi kelompok normal tanpa induksi CCl₄ diberikan CMC-Na 1%; kontrol negatif diberikan CMC-Na 1%; kontrol positif diberikan *Silybum marinum* yang 100 mg/kgBB; kelompok dosis yang terdiri atas 300, 400, dan 500 yang masing-masing diberikan ekstrak etanol daun tebu dosis dengan dosis 300 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB berturut-turut. Tikus diperlakukan sepanjang 14 hari lalu diambil sampel plasmanya pada hari ke-15 untuk pengukuran kadar malondialdehid. Hasil ekstraksi daun tebu mendapatkan rendemen sebesar 16,05%. Kurva baku yang digunakan untuk mengukur malondialdehid plasma tikus adalah $y = 0,0059x + 0,0238$. Hasil menunjukkan pemberian ekstrak daun tebu semua dosis memiliki nilai malondialdehid yang lebih rendah dibandingkan kontrol negatif. Dosis 400 mg/kgBB tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol positif, sedangkan dosis 500 mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kontrol positif. Hal ini diduga karena metabolit sekunder seperti flavon yang terdapat pada ekstrak yang dapat meredam radikal bebas. Ekstrak etanol daun tebu dapat berperan sebagai antioksidan dengan menurunkan kadar malondialdehid darah tikus terinduksi CCl₄.

Kata kunci: Karbon tetraklorida, daun tebu, malondialdehid, tikus

Abstract

*Lipid peroxidation due to free radicals causes damage to various organs, including the liver, and characterize by elevating malondialdehyde levels. Measurement of malondialdehyde in blood and organs is used as an oxidative stress marker. Free radicals can be neutralized with antioxidants. Sugarcane (*Saccharum officinarum*) juice and leaves have been proven to have antioxidant activity. This study aimed to investigate the effect of sugarcane leaf extract on the plasma malondialdehyde levels of rats induced by oxidative stress with carbon tetrachloride. The maceration method with 96% ethanol solvent was used to extract sugarcane leaves. The standard curve for malondialdehyde was made using a series of 1,1,2,2-tetraethoxypropane solutions. Tests were carried out on Wistar rats which were split up into several groups. Those groups included the normal group was given 1% CMC-Na without CCl₄ induction; the negative group was given 1% CMC-Na; the positive group was given *Silybum marinum* 100 mg/kg BW; dose groups consisting of 300, 400, and 500 each of which was given a dose of sugarcane leaf extract at a dose of 300 mg/kg BW, 400 mg/kg BW and 500 mg/kg BW, respectively. Rats were treated for 14 days, and plasma samples were taken on the 15th day. The extraction of sugarcane leaves got a yield of 16.05%. The standard curve of malondialdehyde was $y = 0.0059x + 0.0238$. The results showed that all doses of sugarcane leaf extract had a lower malondialdehyde value than the negative control. The dose of 400 was not significantly different from the positive group, while the dose of 500 was lower than the positive control. This is presumably caused by the content of phytoconstituent, such as flavones in the extract, which can reduce free radicals. Sugarcane leaf extract can act as an antioxidant by reducing blood malondialdehyde levels in CCl₄-induced rats.*

Keywords: Carbon tetrachloride, sugarcane leaf, malondialdehyde, rats

1. PENDAHULUAN

Peroksidasi lipid yang diinduksi *reactive oxygen species* (ROS) berperan penting dalam kematian sel. ROS dalam jumlah besar dapat menyerang biomembran sehingga menginisiasi terjadinya peroksidasi lipid dan menyebabkan cedera sel yang berujung pada kematian sel (Su et al., 2019). Peroksidasi lipid merupakan proses dengan berbagai tahapan yang melibatkan pembentukan berbagai radikal bebas dari *polyunsaturated fatty acids* (PUFA)/ asam lemak tak jenuh. Induksi kematian sel oleh peroksidasi lipid dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ seperti hati. Hal ini ditandai dengan peningkatan kadar

pada parameter peroksidasi lipid misalnya malondialdehid (MDA) (Woolbright & Jaeschke, 2018).

Malondialdehid merupakan hasil akhir dari peroksidasi lipid akibat pemutusan rantai asam lemak. Tingginya kadar MDA pada darah dapat menandakan banyaknya radikal bebas dan lemak tak jenuh yang bereaksi dalam tubuh. Hal inilah yang menyebabkan MDA dapat merupakan salah satu parameter aktivitas antioksidan (Arora, Vig, & Arora, 2013). Pengukuran kadar MDA pada organ digunakan sebagai penanda adanya stres oksidatif pada organ tersebut, misalnya pada liver (Itoh et al., 2010). Reaksi ini dapat merusak sel-sel liver

secara berantai dan memicu terjadinya inflamasi. Terjadinya inflamasi yang tidak terkontrol pada liver akan mengakibatkan adanya nekrosis sel dan sirosis liver (Trisanti, Fatimawali, & Widdhi, 2013).

Radikal bebas seperti ROS yang terbentuk akibat peroksidasi lipid dapat diredam dengan senyawa antioksidan. Beberapa penelitian menyatakan bahwa beberapa ekstrak tanaman yang mengandung senyawa fenolik dan flavonoid memiliki kemampuan sebagai antioksidan. Tebu (*Saccharum officinarum*) merupakan salah satu tanaman yang telah terbukti sebagai antioksidan pada beberapa penelitian (Ali, El Gedaily, Mocan, Farag, & El-Seedi, 2019).

Tebu (*Saccharum officinarum*) berasal dari Asia Selatan Tropis dan Asia Tenggara. Di Indonesia, tanaman ini dibudidayakan karena nilai ekonomisnya yang tinggi. Beberapa penelitian menyatakan bahwa tebu telah terbukti sebagai antioksidan. Abbas, et al (2014) menyatakan daun tebu dan jus tebu dari varietas yang berbeda-beda menunjukkan sifat antioksidan yang baik. Sedangkan Khan et al, (2018) menunjukkan efek hepatoprotektif dari jus tebu pada tikus yang diberi isoniazid (INH) dan memiliki efek perlindungan yang lebih baik dibandingkan dengan vitamin C dengan dugaan mekanisme sebagai antioksidan.

Penelitian kami sebelumnya membuktikan bahwa ekstrak etanol daun tebu berpotensi sebagai hepatoprotektif pada tikus yang diberikan karbon tetraklorida (CCl₄) (Dewi et al., 2021). CCl₄ adalah salah satu contoh hepatotoksin yang sering dipakai untuk menginduksi cedera liver karena metabolitnya yang berupa radikal bebas. Pemberian ekstrak daun tebu diharapkan dapat mengurangi jumlah radikal bebas. Penelitian ini

dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak etanol tebu dengan berbagai dosis terhadap kadar malondialdehid plasma tikus yang diinduksi stress oksidatif dengan karbon tetraklorida (CCl₄).

2. METODE

BAHAN

Bahan penelitian antara lain daun tebu, etanol 96%, aquadest, karbon tetraklorida (CCl₄) (Merck), ekstrak terstandar *Silybum marimum* (Puritan's Pride), CMC Na 1%, kloroform, 1,1,3,3-tetraethoxypropane (TEP) (Sigma), tri kloro asetat (TCA) 20% (Sigma), Na-TBA 1% (Sigma), HCl 1 N (Sigma), NaOH, pakan dan sekam hewan.

ALAT

Alat penelitian meliputi *rotary evaporator*, timbangan analitik (Ohaus), mikropipet (Socorex Swiss), timbangan hewan, sonde, alat bedah, spuit, *microtube*, sentrifuge (Hettich, EBA 20), vortex, kuvet, spektrofotometer UV-Vis (Labomed, Inc UVD-2950), dan peralatan gelas.

PEMBUATAN EKSTRAK ETANOL DAUN TEBU

Daun tebu yang digunakan berasal dari Pakis Kecamatan Panti Kabupaten Jember. Sampel daun dibersihkan dengan air mengalir dan dicecilkan ukurannya lalu dikeringkan. Potongan daun yang sudah kering kemudian dihaluskan menjadi serbuk daun tebu. Serbuk daun tebu dimaserasi dengan etanol 96% (1:10). Serbuk tersebut dimaserasi selama 48 jam kemudian disaring menggunakan *buchner* sehingga menghasilkan ekstrak cair. Ampas sisa diremaserasi dengan etanol 96% (1:5) kemudian diperlakukan sama dengan sebelumnya. Hasil keduanya digabung untuk dipekatkan pada *rotary evaporator* (suhu 50°C). Rendemen

ekstrak kemudian dihitung dengan rumus berikut:

Persen rendemen=

Berat ekstrak yang diperoleh/ Berat simplisia yang diekstraksi x 100%
.....(1)

PENGELOMPOKAN DAN PERLAKUAN HEWAN UJI HEWAN UJI

Hewan uji diklasifikasikan menjadi enam kelompok. Hewan tersebut diperlakukan selama 14 hari melalui per oral (po). Hewan uji diinduksi dengan CCl₄ (dosis 1 mL/kgBB) dengan diinjeksi melalui intraperitoneal (ip) (Panjaitan et al., 2007). Setiap kelompok (n=4 tikus) dengan pembagian berikut beserta perlakuannya:

- Kelompok normal : CMC-Na 1% (po) dan aquadest (1 mL/kgBB) (ip).
- Kelompok kontrol negatif: CMC-Na 1% (po) dan CCl₄ (ip).
- Kelompok kontrol positif: *Silybum marimum* 100 mg/kgBB (po) dan larutan CCl₄ (ip).
- Kelompok dosis 300: ekstrak daun tebu dosis 300 mg/kgBB (po) dan larutan CCl₄ (ip).
- Kelompok dosis 400: ekstrak daun tebu dosis 400 mg/kgBB dan larutan CCl₄ (ip).
- Kelompok dosis 500: ekstrak daun tebu dosis 500 mg/kgBB (po) dan larutan CCl₄ (ip).

Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember telah memberikan persetujuan etik untuk penelitian ini (No. 584/UN25.8/KEPK/DL/2019).

PEMBUATAN KURVA BAKU MDA

Pengukuran nilai MDA plasma tikus post-test menggunakan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS) (Grotto et al., 2009). Pembuatan kurva baku menggunakan reagen *1,1,2,2-tetraethoxypropane* (TEP) yang dilarutkan dalam aquadest.

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan membuat 10 seri konsentrasi larutan TEP yaitu 5-39 µM. Masing-masing larutan diambil 50 µL kemudian dicampurkan dengan 1 mL aquadest, 100 µL TCA 20%, 250 µL HCl 1 N dan 100 µL Na-TBA 1%. Pencampuran dilakukan dengan vortex kemudian dipanaskan dalam air suhu 100°C dalam waktu 30 menit. Tabung kemudian didinginkan pada suhu ruang selama 10 menit lalu dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis (λ= 532 nm).

ANALISIS MDA PLASMA

Pengukuran kadar MDA plasma menggunakan metode penelitian Grotto et al., (2009). Pengambilan sampel darah *post test* dilakukan pada hari ke-15. Sampel darah diambil secara intrakardial dan dimasukkan dalam tabung EDTA. Sampel darah disentrifugasi (3000 rpm) selama 10 menit lalu diambil plasma darahnya. Sebanyak 50 µL plasma darah tikus ditambahkan aquadest sebanyak 1 mL, TCA 20% 100 µL, HCl 1 N 250 µL dan Na-TBA 1% 100 µL. Larutan divortex agar homogen lalu kemudian dipanaskan dalam air mendidih (100°C) selama 30 menit. Larutan kemudian diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruang. Larutan yang sudah dingin disentrifugasi (3000 rpm, 10 menit) kemudian diambil supernatannya. Hasilnya dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis (λ= 532 nm) untuk mengetahui absorbansinya.

ANALISIS STATISTIK

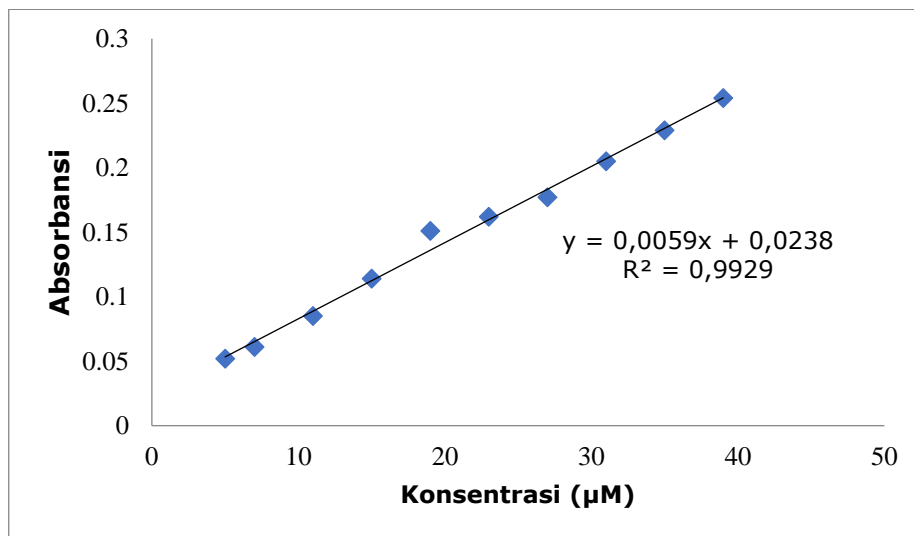
Data kadar MDA plasma serum post-test per kelompok lalu dilakukan analisis normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk dan uji homogenitas data dengan uji Levene. Uji statistik dilanjutkan dengan *One-Way Anova* dan uji *Least Significantly Difference* (LSD).

3. HASIL EKSTRAKSI

Simplisia daun tebu yang diekstraksi sebanyak 250 g serbuk daun tebu. Hasil penimbangan ekstrak diperoleh berat 40,125 g. Berdasarkan perhitungan dengan persamaan (1) diperoleh nilai rendemen ekstrak etanol daun tebu adalah 16,05%.

Pembuatan kurva baku MDA dilakukan dengan pembuatan seri konsentrasi TEP sebanyak 10 seri. Hasil menunjukkan persamaan kurva baku adalah $y = 0,0059x + 0,0238$ ($r = 0,996$). Hasil kurva baku dapat dilihat pada gambar 1. Persamaan kurva baku tersebut dipakai untuk menghitung kadar MDA plasma tikus.

KURVA BAKU MDA



Gambar 1. Kurva Baku Malondialdehid

ANALISIS MDA PLASMA

Data kadar MDA plasma tikus pada tabel 1 menunjukkan bahwa induksi karbon tetraklorida tanpa adanya pemberian ekstrak nilai MDA lebih besar dibandingkan kelompok normal. Hal tersebut menunjukkan bahwa induksi CCl_4 dengan dosis 1 ml/kgBB dapat menyebabkan peningkatan kadar MDA. Pemberian proteksi atau pencegahan berupa *silymarin* dan ekstrak daun tebu menunjukkan nilai MDA yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok negatif. Hasil analisis (tabel 1) menunjukkan pemberian semua dosis ekstrak daun

tebu memiliki nilai MDA yang lebih rendah dibandingkan kontrol negatif. Hasil menunjukkan ekstrak etanol daun tebu dosis 400 mg/kgBB tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol positif, sedangkan dosis 500 mg/kgBB lebih rendah dibanding dengan kontrol positif. Hal ini menunjukkan adanya aktivitas antioksidan dari ekstrak daun tebu.

Tabel 1. Kadar MDA plasma tikus

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Kadar MDA \pm SD (μ M)
Normal	3,55 \pm 2,76 ^a
Negatif (-) CMC Na	11,246 \pm 1,43 ^b
Positif (+) Silymarin 100 mg/kgBB	6,186 \pm 1,28 ^c
Ekstrak etanol daun tebu 300 mg/kgBB	9,442 \pm 0,63 ^b
Ekstrak etanol daun tebu 400 mg/kgBB	7,11 \pm 1,26 ^c
Ekstrak etanol daun tebu 500 mg/kgBB	3,471 \pm 0,79 ^a

Data ditunjukkan dalam rata-rata \pm SD dengan n=4. Huruf *superscript* yang sama menunjukkan antar perlakuan tidak terdapat perbedaan yang signifikan berdasarkan uji LSD ($p < 0,05$).

4. PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan CCl_4 sebagai penginduksi cedera oksidatif. CCl_4 di dalam tubuh akan diaktivasi oleh sitokrom P450 di liver sehingga membentuk radikal triklorometil dan radikal triklorometil peroksi yang sangat reaktif (Panjaitan et al., 2007). Radikal ini menyerang lipid membran dan menyebabkan peroksidasi lipid yang dapat meningkatkan kadar MDA (Chiu et al., 2018). Selain itu, hal ini akan menyebabkan terjadinya perubahan sifat fisika dan kimia membran sel, sehingga berpengaruh pada fluiditas dan permeabilitasnya untuk pertukaran ion yang mengakibatkan kebocoran enzim dalam darah dan akhirnya menyebabkan pembengkakan, sitolisis, dan kematian sel (Fujimoto & Iimuro, 2010). Induksi CCl_4 ini akan mengganggu membran plasma hepatoseluler sehingga menyebabkan enzim yang terdapat dalam sitosol (alanin transaminase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST)) dilepaskan ke dalam aliran darah dan menyebabkan hepatotoksitas (Chiu et al., 2018).

Hasil penelitian ini menunjukkan ekstrak daun tebu memiliki kadar MDA yang rendah dalam darah tikus yang diinduksi CCl_4 (Tabel 1). Hal ini menunjukkan adanya aktivitas daun tebu sebagai penghambat peroksidasi lipid dengan berperan sebagai antioksidan. Pada penelitian *Silybum*

marinum yang mengandung silymarin digunakan sebagai kontrol positif karena aktivitasnya sebagai antioksidan dan berperan sebagai hepatoprotektif dengan penghambatan radikal bebas yang dihasilkan oleh metabolisme zat toksik, salah satunya karbon tetraklorida (Vargas-Mendoza et al., 2014).

Penelitian mengenai tebu sebagai antioksidan telah dilakukan sebelumnya. Penelitian oleh Lee et al., (2013) menunjukkan bahwa *pretreatment* dengan ekstrak air daun tebu mampu meredam aktivitas ROS pada sel hati tikus klon 9 yang diinduksi dengan t-BHP (*tert-butyl hidroperoxide*). Coutinho et al., (2016) membuktikan metabolit sekunder yang diidentifikasi pada ekstrak hidroalkohol daun tebu adalah beberapa turunan asam hidroksisinamat, asam benzoat, dan flavon. Vila et al (2008) menyatakan bahwa daun tebu mengandung *luteolin-8-C-rhamnosylglucoside* (flavon glikosida) yang dapat menangkap senyawa radikal. Luteolin memiliki mekanisme antioksidan dengan meredam radikal bebas, mengkelat logam transisi, menghambat enzim pro-oksidan dan memicu enzim antioksidan. Pada struktur luteolin glukosida terdapat cincin-B katekol dan ikatan rangkap pada karbon C2-C3 terkonjugasi dengan kelompok okso pada C4, yang memiliki aktivitas donor atom hidrogen atau

elektron sehingga dapat menstabilkan spesies radikal bebas (López-lázaro, 2009). Berdasarkan hal tersebut, antioksidan dapat memainkan peran dalam mekanisme hepatoprotektif karena pada sebagian besar mekanisme kerusakan hati terdapat keterlibatan stres oksidatif (Domitrović & Potočnjak, 2015). Dengan demikian, daun tebu dapat berperan sebagai antioksidan dan hepatoprotektor.

5. KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun tebu dapat berperan sebagai antioksidan dengan menurunkan kadar MDA darah tikus terinduksi CCl₄.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, S. R., Sabir, S. M., Ahmad, S. D., Boligon, A. A., & Athayde, M. L. (2014). Phenolic profile, antioxidant potential and DNA damage protecting activity of sugarcane (*Saccharum officinarum*). *Food Chemistry*, *147*, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.113>
- Ali, S. E., El Gedaily, R. A., Mocan, A., Farag, M. A., & El-Seedi, H. R. (2019). Profiling metabolites and biological activities of sugarcane (*Saccharum officinarum* linn.) juice and its product molasses via a multiplex metabolomics approach. *Molecules*, *24*(934), 1–21. <https://doi.org/10.3390/molecules24050934>
- Arora, R., Vig, A. P., & Arora, S. (2013). Lipid Peroxidation: A Possible Marker for Diabetes. *J Diabetes Metab* *S11*:, *S11*(007). <https://doi.org/10.4172/2155-6156.S11-007>
- Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., F. Sahena, (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, *117*, 426–436.
- Azwanida, N. (2015). A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, *04*(03), 3–8. <https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000196>
- Chiu, Y. J., Chou, S. C., Chiu, C. S., Kao, C. P., Wu, K. C., Chen, C. J., ... Peng, W. H. (2018). Hepatoprotective effect of the ethanol extract of *Polygonum orientale* on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Journal of Food and Drug Analysis*, *26*(1), 369–379. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.04.007>
- Coutinho, I. D., Baker, J. M., Ward, J. L., Beale, M. H., Creste, S., & Cavaleiro, A. J. (2016). Metabolite profiling of sugarcane genotypes and identification of flavonoid glycosides and phenolic acids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *64*(21), 4198–4206. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01210>
- Dewi, I. P., Kwintana, R. B., Ulinuha, J. U., Rachman, F., Christianty, F. M., & Holidah, D. (2021). Hepatoprotective effect of ethanolic extract of sugarcane (*Saccharum officinarum* Linn) leaves. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, *32*(4), 533–540.
- Domitrović, R., & Potočnjak, I. (2015). A comprehensive overview of hepatoprotective natural compounds: mechanism of action and clinical perspectives. *Archives of Toxicology* (Vol. 90). <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1580-z>
- Fujimoto, J., & Iimuro, Y. (2010). Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity. In *Comprehensive Toxicology, Second Edition* (2nd ed., Vol. 9, pp. 437–455). Oxford: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-046884-6.01018-6>
- Grotto, D., Maria, L. S., Valentini, J., Paniz, C., Schmitt, G., & Garcia, C. (2009). Importance of The Lipid Peroxidation Biomarkers and Methodological Aspects For

- Malondialdehyde Quantification. *Quim Nova*, 32(1), 169–174.
- Itoh, A., Isoda, K., Kondoh, M., Kawase, M., Watari, A., Kobayashi, M., Yagi, K. (2010). Hepatoprotective Effect of Syringic Acid and Vanillic Acid on CCl₄-Induced Liver Injury. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33(June), 983–987.
- Khan, S. W., Ghafoor, A., & Ahamd, N. (2018). Hepatoprotective Properties of Sugarcane Juice and Vitamin C were compared in a Mouse Model of Liver Injury Induced by INH (Isoniazid). *PJMHS*, 12(2), 764–767.
- Lee, C. P., Chen, Z. T., Yu, P. Y., Yen, W. J., Lin, K. M., & Duh, P. Der. (2013). Comparison of protective effects of three varieties of sugarcane leaves on oxidative stress in Clone 9 cells. *Journal of Functional Foods*, 5(2), 878–887. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.01.037>
- López-lázaro, M. (2009). Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(1), 31–59.
- Panjaitan, R. G., Handharyani, E., Chairul, Masriani, Zakiah, Z., & Manalu, W. (2007). The Effect of Carbon Tetrachloride Administration on Liver and Renal Function. *Makara Kesehatan*, 11(1), 11–16.
- Su, L., Zhang, J., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Peng, Z. (2019). Review Article Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis , Autophagy , and Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019.
- Trisanti, I., Fatimawali, & Widdhi, B. (2013). Uji efek hepatoprotektor ekstrak etanol daun benalu langsung (*Dendrophthoe petandra* (L .) miq .) terhadap kadar malondialdehid (mda) pada hati tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄). *Pharmacon*, 2(03), 75–78.
- Vargas-Mendoza, N., Madrigal-Santillán, E., Morales-González, Á., Esquivel-Soto, J., Esquivel-Chirino, C., García-Luna y González-Rubio, M. G., Morales-González, J. A. (2014). Hepatoprotective effect of silymarin. *World Journal of Hepatology*, 6(3), 144–149. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i3.144>
- Vila, F. C., Colombo, R., De Lira, T. O., & Yariwake, J. H. (2008). HPLC microfractionation of flavones and antioxidant (radical scavenging) activity of *Saccharum officinarum* L. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 19(5), 903–908. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532008000500014>
- Woolbright, B. J., & Jaeschke, H. (2018). Mechanisms of Inflammatory Liver Injury and Drug-Induced Hepatotoxicity. *Current Pharmacology Reports*, 4(5), 346–357. <https://doi.org/10.1097/00024382-200403001-00333>