



**EFEK MENIRAN (*Phyllanthus niruri* Linn)  
TERHADAP KADAR AST DAN ALT MENCIT BALB/C  
YANG DIINDUKSI ASETAMINOFEN**

*THE EFFECT OF STONE BREAKER (*Phyllanthus niruri* Linn)  
ON AST AND ALT LEVEL OF BALB/C MICE  
INDUCED BY ACETAMINOPHEN*

**LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
Guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**MAJIID SUMARDI  
G2A006100**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2010**

**Efek Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn)  
terhadap Kadar AST dan ALT  
Mencit Balb/C yang Diinduksi Asetaminofen**  
Majiid Sumardi<sup>1</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

<sup>2</sup> Staf pengajar bagian Farmakologi dan Terapeutik FK Undip, Jl. Dr. Soetomo no.18, Semarang

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Meniran (*Phyllanthus niruri*) memiliki potensi sebagai hepatoprotektor karena mengandung *phyllanthin* dan *hipophyllanthin*. Zat tersebut diketahui memiliki fungsi sebagai antioksidan, meningkatkan viabilitas hepatosit, menurunkan peroksidasi lipid, dan meningkatkan glutation. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji ada tidaknya perbedaan kadar AST dan ALT antara mencit yang diberi *Phyllanthus niruri* dengan yang tidak paska induksi asetaminofen dosis toksik.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah *randomized posttest control group design* dengan menggunakan mencit Balb/C sebagai sampel. Dua puluh empat mencit yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan aklimatisasi selama seminggu kemudian mencit dilakukan randomisasi dan dikelompokkan menjadi 4 kelompok sama banyak, yaitu kelompok kontrol, kelompok yang diberi asetaminofen saja, kelompok yang diberi asetaminofen dan *Phyllanthus niruri* dosis 0,39 mg, dan kelompok yang diberi asetaminofen dan *Phyllanthus niruri* dosis 3,9 mg. Ekstrak *Phyllanthus niruri* diberikan peroral selama 7 hari. Setelah perlakuan darah mencit diambil untuk diperiksa kadar AST dan ALT. Data dideskripsikan dalam bentuk tabel dan gambar. Uji statistik menggunakan uji *Kruskal-Wallis*.

**Hasil :** Dari uji *Kruskal-Wallis*, nilai p untuk kadar AST adalah 0,168 dan nilai p untuk kadar ALT adalah 0,726. Keduanya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kadar AST dan ALT di antara 4 kelompok mencit.

**Simpulan:** Tidak ada perbedaan kadar AST dan ALT pada mencit *Balb/C* paska induksi asetaminofen yang diberi *Phyllanthus niruri* dengan yang tidak diberi *Phyllanthus niruri*.

Kata kunci: *Phyllanthus niruri*, asetaminofen, AST, ALT

***The Effect of Stone Breaker (Phyllanthus niruri Linn)  
on AST and ALT Level Of Balb/C Mice  
Induced by Acetaminophen***

***ABSTRACT***

***Background:*** Stone breaker (*Phyllanthus niruri*) has a potency as hepatoprotector because it contains phyllanthin and hypophyllanthin. This substances have ability as antioxidant agent, increasing hepatocyt viability, decreasing lipid peroxyde, anda increasing glutathion. This study goal is to learn is there any AST and ALT changes between mouse that induced by *Phyllanthus niruri* and not after acetaminophen induced toxicity.

***Methods:*** This study design was randomized posttest control group design using Balb/C mice as sample. Twenty four mouse that fulfilled inclusion and exclusion criteria were randomized and classified became 4 groups equally, that were control group, group that induced by acetaminophen only, group that induced by acetaminophen and 0,39 mg dose *Phyllanthus niruri*, and group that induced by acetaminophen and 3,9 mg dose *Phyllanthus niruri*. *Phyllanthus niruri* extract administered orally for 7 days. After treatment, mice blood was taken to measure AST and ALT level. The data were described in table and picture form. Statistic test used Kruskal-Wallis test.

***Result:*** From Kruskal-Wallis test,AST p score was 0,168 and ALT p score was 0,726. Both of them showed that there was no AST and ALT level change between 4 mouse group.

***Conclusion:*** There was no AST and ALT difference between Balb/C mouse induced by *Phyllanthus niruri* and Balb/C mouse that not induced by *Phyllanthus niruri* after acetaminophen induction.

*Keyword: Phyllanthus niruri, acetaminophen, AST, ALT*

## PENDAHULUAN

Obat secara normal akan dimetabolisme di hepar. Tujuannya adalah untuk mendetoksifikasikannya kemudian mengeliminasi. Namun, beberapa obat justru tidak demikian. Hepar bukannya mendetoksifikasi bahan-bahan tersebut tetapi beberapa proses metabolismenya justru dapat menghasilkan metabolit yang bersifat lebih toksik daripada bahan awalnya.<sup>1-4</sup>

Hepatoksisitas imbas obat dapat menjadi masalah klinis yang sangat berbahaya. Cidera hepar karena obat mungkin jarang terjadi. Namun, akibat yang ditimbulkannya dapat fatal karena proses metabolisme hepar akan terganggu.<sup>1-5</sup> penanganan kasus hepatotoksisitas imbas obat pun masih menemui banyak kendala. Salah satu kendalanya adalah karena tidak adanya antidotum yang spesifik terhadap hepatotoksisitas. Jika timbul gejala hepatotoksisitas, penanganannya hanya sebatas penghentian pemakaian obat untuk mencegah kerusakan lebih lanjut dan disertai terapi yang tidak bersifat spesifik terhadap penyebab kerusakan hepar itu sendiri. Alasan-alasan tersebut menimbulkan kesadaran akan perlunya penelitian-penelitian baru untuk menangani hepatotoksisitas imbas obat.<sup>2,4</sup>

Meniran (*Phyllanthus niruri*) merupakan tanaman yang memiliki potensi sebagai agen hepatoprotektor.<sup>6-8</sup> Zat kimia yang terkandung di dalamnya, yaitu phyllanthin dan hypophyllanthin, memiliki efek antioksidatif dan efek antihepatotoksik terhadap CCl<sub>4</sub> dan galaktosamin. Phyllanthin juga meningkatkan viabilitas hepatosit, mencegah pelepasan enzim-enzim hepar, menurunkan peroksidasi lipid, dan meningkatkan glutathione.<sup>9</sup> Phyllanthin terdapat pada akar, batang, daun, dan biji buah meniran. Kadar tertinggi ada pada daunnya. Konsentrasi

phyllanthin sendiri tergantung dari lokasi penanaman terutama faktor ketinggian tanah.<sup>10</sup>

Kajian mengenai efek *Phyllanthus niruri* terhadap kadar alanin-transferase (ALT) dan aspartat transaminase (AST) serum tikus yang mengalami kerusakan hepar karena induksi parasetamol belum banyak diteliti.<sup>11-13</sup> Penelitian yang sudah pernah dilakukan Waluyo Rudiyanto justru menyatakan bahwa ekstrak etanol herba meniran tidak berpengaruh terhadap kadar enzim hati (AST dan ALT) paska induksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) padahal tanaman ini mengandung phyllanthin dan hypophyllanthin yang diharapkan memiliki efek perlindungan terhadap hati<sup>14</sup> Hal ini mendorong peneliti untuk mengetahui lebih jauh tentang efek *Phyllanthus niruri* terhadap kerusakan organ hati tikus. Peneliti mencoba menggunakan regimen berupa asetaminofen sebagai pengganti induktor kerusakan hepar. Asetaminofen lebih mudah didapatkan dan relatif murah. Penelitian untuk melihat kerusakan sel hati akibat paparan asetaminofen pun sudah banyak dilakukan dan terbukti bersifat merusak hepar.<sup>16</sup>

Objek penelitian ini adalah mencit *Balb/C*. Mencit ini diketahui sensitif terhadap kerusakan hepar yang diinduksi asetaminofen.<sup>17</sup> Kondisi enzimatik heparinya juga diketahui mirip manusia.

Enzim transaminase digunakan sebagai indikator. Aspartat aminotransferase dan alanin aminotransferase yang terkandung di dalam serum merupakan indikator kerusakan sel hepar.<sup>18</sup> ALT merupakan parameter yang biasa diukur dalam kasus hepatotoksisitas karena obat.<sup>19</sup> Serum AST merupakan penanda yang

tepat pada kerusakan mitokondria hepar, salah satu mekanisme yang terjadi pada hepatotoksisitas yang diakibatkan asetaminofen.<sup>4</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan rancangan penelitian *randomized posttest control group design* yang menggunakan mencit *Balb/C* sebagai subjek penelitian. Mencit *Balb/C* diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Penelitian (UPHP) Universitas Diponegoro. Sampel diambil dengan kriteria Jenis kelamin betina, usia 8 sampai dengan 10 minggu, berat badan 20 sampai 30 gram, sehat dan tidak ada abnormalitas anatomis yang tampak. Sampel dieksklusikan jika sampel mati sebelum tiba waktu observasi.

Dua puluh empat ekor mencit *Balb/C* diadaptasikan selama 1 minggu di laboratorium dan diberi pakan standar. Mencit dikandangkan secara memadai pada suhu lingkungan normal dan diberikan pakan serta minum secara *ad libitum*. Mencit kemudian dibagi menjadi empat kelompok secara random: dua kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan.

Kelompok kontrol yang pertama (kelompok A), setelah periode aklimatisasi, mencit mencit diberikan plasebo berupa akuades melalui sonde selama 8 hari. Sedangkan kelompok kontrol kedua (kelompok B), mencit hanya diberi induksi asetaminofen pada hari ke-1 melalui sonde kemudian diberikan akuades secara berulang satu kali sehari selama 7 hari. Pada kelompok perlakuan, mencit diberikan induksi asetaminofen pada hari ke-1 dengan penyondean. Pada hari ke-2 sampai ke-8 mencit diberi *Phyllanthus niruri*. Kelompok perlakuan

pertama (kelompok C) diberikan dosis 0,39 mg/hari dan kelompok perlakuan yang kedua (kelompok D) diberikan dosis 3,9 mg/hari. Seluruh mencit pada tiap kelompok dilakukan postes pada hari ke-9 untuk pengukuran AST dan ALT.

*Phyllanthus niruri* yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak air dari herbal *Phyllanthus niruri*. Ekstrak ini dibuat dari tanaman *Phyllanthus niruri* yang ditanam di Dinas Pertanian, Perkebunan, dan Kehutanan Ungaran dan dibuat oleh Laboratorium Universitas Diponegoro. Proses ekstraksinya dengan cara sokletasi. Dosis pemberian larutan ekstrak *Phyllanthus niruri* didasarkan pada konversi dosis manusia dewasa menjadi dosis mencit (Laurence dan Bacharach, 1964).

Induksi asetaminofen adalah pemberian asetaminofen dengan dosis tunggal sebesar 250 mg/kgBB. Sebagai pelarut digunakan akuades dan ditambahkan CMC (karboksi metil selulosa)

Kadar Serum AST dan ALT adalah kadar enzim dalam serum darah mencit *Balb/C* paska perlakuan. Darah mencit diambil dengan cara flebotomi sinus retroorbita. Pengukuran dilakukan dengan cara otomatis menggunakan Cobas mira dengan satuan *international unit/ liter* (IU/l).

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Terapeutik Universitas Diponegoro Semarang pada bulan Juni dan Juli 2010. Data penelitian yang diperoleh diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro-Wilk* lalu dilakukan uji beda dengan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil dianggap signifikan jika derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

## HASIL

### 3.1 Analisis Sampel

Mencit kelompok A yang hidup dan memiliki gerakan yang aktif sampai akhir masa penelitian adalah 3 ekor. Dua mencit mati saat penyondean dan satu mencit mati akibat pengaruh yang lain.

Mencit kelompok B yang hidup sampai akhir masa penelitian adalah 4 ekor. Dua ekor mencit mati. Satu ekor mencit mati paska induksi dosis toksik. Mencit kedua mati pada penyondean hari ke-5. Mencit tersebut mati dengan kelainan anatomis berupa pembesaran ukuran kepala. Dari 4 tikus yang selamat tikus masih terlihat aktif dan tidak ada tanda-tanda hepatotoksisitas.

Mencit kelompok C yang hidup sampai akhir masa penelitian adalah 5 ekor. Satu ekor mencit mati saat penyondean, yaitu akibat aspirasi. Pada 5 mencit itu tidak ada kelainan dalam hal aktivitas mencit.

Mencit kelompok D yang hidup sampai akhir masa penelitian adalah 4 ekor. Dua ekor mencit mati saat penyondean, yaitu pada perlakuan hari ke 4 dan 6. Pada 4 mencit yang diambil sampel darahnya tidak ada kelainan dalam hal aktivitas mencit.

### 3.2 Kadar Aspartat Amino Transferase (AST)

Kadar AST diukur dengan alat analiser otomatis dengan satuan U/L. Hasil pemeriksaan disajikan seperti pada tabel 3



Tabel 3. Hasil Pemeriksaan kadar AST

Kelompok	Jumlah Sampel (n)	Kadar AST(U/L)	Shapiro-Wilk(Sig)
Kelompok A	2	162,00 ± 39,598	
Kelompok B	4	128,75 ± 43,423	0,901
Kelompok C	5	77,80 ± 28,102	0,461
Kelompok D	4	130,00 ± 73,271	0,898

Uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan kelompok B, C, dan D berdistribusi normal. Kelompok A tidak diketahui nilai signifikansinya karena sampelnya hanya 2. Jumlah data yang dapat disajikan pun jumlahnya sedikit. Oleh karena itu, dilakukan uji *Kruskal-Wallis* sebagai uji hipotesis. Berdasarkan uji tersebut, didapatkan nilai  $p = 0,168$  sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa dalam keempat kelompok tersebut tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

### 3.3 Kadar Alanin Amino Transferase

Kadar AST diukur dengan alat analiser otomatis dengan satuan U/L.

Hasil pemeriksaan disajikan seperti pada tabel 4

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan kadar ALT

Kelompok	Jumlah Sampel (n)	Kadar ALT(U/L)	Shapiro-Wilk (Sig.)
Kelompok A	2	50,50 ± 12,021	
Kelompok B	4	45,75 ± 4,787	0,462
Kelompok C	5	48,00 ± 5,339	0,429
Kelompok D	4	43,50 ± 8,851	0,332

Kadar AST mencit pada akhir perlakuan sangat bervariasi. Berdasarkan uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk*, kelompok B, C, dan D berdistribusi normal. Kelompok A tidak diketahui nilai signifikansinya karena sampelnya hanya 2. Oleh karena itu, dilakukan uji *Kruskal-Wallis*. Berdasarkan uji

tersebut, didapatkan nilai  $p = 0,726$  sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa dalam keempat kelompok tersebut tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

## PEMBAHASAN

Jumlah mencit pada akhir perlakuan adalah 3 ekor mencit pada kelompok A, 4 ekor mencit pada kelompok B, 5 ekor mencit pada kelompok C, dan 4 ekor mencit pada kelompok D. Jumlah tersebut kurang memenuhi syarat penelitian. Jumlah sampel yang sedikit mempengaruhi uji statistik, yaitu statistik cenderung tidak bermakna.

Pada kelompok A terdapat data yang abnormal, yaitu data mencit nomor 1. Pada mencit tersebut kadar AST dan ALT sangat tinggi. Data tersebut dilakukan *cleaning* dan tidak diikutkan dalam perhitungan statistik. Nilai AST dan ALT yang jauh dari rata-rata dapat mengganggu perhitungan. Kadar enzim hepar yang sangat tinggi mungkin karena adanya kelainan yang terjadi sebelum dilakukan penelitian.

Secara fisik tidak ada perbedaan antara mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi induksi dosis toksik. Mencit kelompok B tidak memperlihatkan adanya penurunan berat badan maupun perubahan bulu jika dibandingkan kelompok A. Padahal dari induksi toksik asetaminofen diharapkan pada kelompok B terjadi perubahan berupa penurunan berat badan, bulu badannya menjadi kasar dan tidak merata, serta perubahan aktivitas mencit.<sup>20</sup>

Pada kelompok C dan D kondisi fisik, berat badan, dan aktivitasnya tidak menunjukkan perbedaan terhadap kelompok B. Dari hal tersebut, kita tidak dapat

menarik kesimpulan apakah mencit mengalami perbaikan setelah pemberian *Phyllanthus niruri* ataupun tidak.

#### 4.1 Kadar Aspartat Amino Transferase (AST)

Kadar AST dapat digunakan untuk memantau efek obat yang bersifat hepatotoksik.<sup>16,21</sup> Dengan melihat kadar enzim, kita dapat menilai kondisi hepar. Pada penelitian ini, uji *Kruskal wallis* didapatkan nilai  $p=0,168$ . Oleh karena nilai  $p > 0,05$ , dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar AST antara kelompok A, B, C, dan D.

Pada kelompok A dan B kadar AST juga tidak ada perbedaan yang bermakna. Hal ini mungkin karena dosis induksinya kurang. Kemungkinan lain adalah kerusakan hepatosit yang ditimbulkan hanya sedikit sehingga pada saat pengambilan sampel darah, sel-sel hepar yang rusak sudah mengalami regenerasi.<sup>22</sup>

Tidak terdapatnya perbedaan bermakna antara kelompok C dan D terhadap kelompok B mengindikasikan bahwa ekstrak *Phyllanthus niruri* tidak berpengaruh terhadap kadar AST paskainduksi asetaminofen. Hal ini sejalan dengan penelitian Waluyo Rudianto yang mendapatkan bahwa ekstrak herba *Phyllanthus niruri* tidak berpengaruh terhadap AST paska induksi toksik hepar dengan  $\text{CCl}_4$ .

#### 4.2 Kadar Alanin Amino Transferase (ALT)

ALT yang meningkat di dalam serum juga dapat digunakan sebagai indikator kerusakan hepatosit.<sup>15,21</sup> Pada penelitian ini, uji Kruskal wallis didapatkan nilai  $p=0,726$ . Dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar AST antarkelompok.

Pada kelompok A dan B kadar ALT tidak ada perbedaan yang bermakna. Mungkin karena kegagalan induksi toksik atau mungkin juga hepatosit yang mengalami kerusakan sudah berregenerasi setelah 7 hari.

Tidak terdapatnya perbedaan bermakna antara kelompok C dan D terhadap kelompok B menunjukkan bahwa ekstrak *Phyllanthus niruri* tidak berpengaruh terhadap kadar ALT paskainduksi asetaminofen. Hal serupa juga terjadi pada penelitian Waluyo Rudianto.

Kesimpulan penelitian ini adalah *Phyllanthus niruri* tidak berpengaruh terhadap kadar enzim hepar (AST dan ALT) paska-induksi asetaminofen. Penulis menyarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* terhadap enzim-enzim hepar yang lain. Perlu juga ditelaah apakah *Phyllanthus niruri* memiliki efek protektif terhadap asetaminofen, yaitu pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* sebelum dilakukan induksi toksik asetaminofen. Dalam penelitian tersebut disarankan pula untuk menambah jumlah sampel yang ada karena banyaknya mencit yang mati selama penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dewi L. Efek protektif dari lesitin terhadap hepatotoksisitas akibat induksi karbon tetraklorida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) [Tesis]. Surabaya: Universitas Airlangga.
2. Bayupurnama P. Hepatotoksisitas imbas obat. In: Sudoyo A, Hadi S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 4. Jakarta: Pusat Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006: 473-6.
3. Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology: principles and practice. Berlin: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
4. Navvaro V, Senior J. Drug-Related Hepatotoxicity. N Engl J Med [serial online]. 2006 [cited 2009 Dec 25]; 354;7. Available from: New England Journal of Medicine.
5. Russmann S, Kullak-Ublick G. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. Current Medicinal Chemistry [serial online]. 2009 [cited 2010 Jan 10]; 16, 3041-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
6. Ahmed N, Aggrawal SS, Chattervedi S, Tabassum N. Hepatoprotective studies on phyllanthus niruri on paracetamol induced liver cell damage in albino mice. JK-Practitioner. 2005; 12:211-2.
7. Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas. Phytochemicals from phyllanthus niruri linn and their pharmacological properties. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2006; 58(12): 1559-70.

8. Phyllanthus Introduction [homepage on the Internet]. c2009 [updated 2009 Jun 2; cited 2010 Jan 4]. Available from: <http://www.supplementnews.org/wiki/phyllanthus>.
9. Krithika R, Mohankumar R, Verma RJ, Shrivastav PS, Mohamad IL, Gunasekaran P, et al. Isolation, characterization and antioxidative effect of phyllanthin against CCl<sub>4</sub>-induced toxicity in HepG2 cell line. CBJ 2009; 181: 351-8.
10. Khan S, Al-Qurainy F, Ram M, Ahmad S, Abidin MZ. Phyllanthin biosynthesis in *Phyllanthus amarus*: schum and thonn growing at different altitudes. J Med Plant Res; 4(1): 41-8.10
11. Chepahatterjee M, Sil PC. Hepatoprotective effect of aqueous extract of *Phyllanthus niruri* on nimelisude-induced oxidative stress in vivo. Indian J. Biochem. Biophys. 2006; (43).
12. Harrizul R. Kajian khasiat ekstrak tumbuhan obat tradisional *Phyllanthus urinaria* linn. Sebagai obat batu ginjal (the effect of medicinal plants *Phyllanthus urinaria* linn as traditional medicine for kidney stone). J. Sains dan Teknologi Farmasi. 2001; 6(2): 660-675.
13. Praseno, Nuryastuti T, Mustafa M. Perbandingan efikasi infusa meniran (*phyllanthus niruri* l.) Dan kotrimoksazol pada pengobatan infeksi kulit oleh *Staphylococcus aureus* (comparative efficacy of *Phyllanthus niruri* l. and cotrimoxazole in the treatment of skin infection caused by *Staphylococcus aureus*). Berkala Ilmu Kedokteran. 2001; 33(2): 89-93.

14. Rudiyanto W. Efek ekstrak etanol herba meniran (*phyllanthus niruri* L.) Terhadap organ hati tikus setelah pemberian carbon tetraklorida (cc14) [ tesis S-2]. Yogyakarta: Universitas Gajah Nada; 2007.
15. Hidayat MZS. Pengaruh pemberian asetaminofen *pre-treatment* terhadap kadar AST / ALT darah dan gambaran histopatologi hepar tikus wistar yang diberi dosis toksik asetaminofen [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2006.
16. Fiorucci S, Antonelli E. A NO-releasing derivative of acetaminophen spares the liver by acting at several checkpoints in the Fas pathway. *Br J Pharmacol* [serial online]. 2002 [cited 2010 Jan 31]; 135(3): 589-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
17. Hardjoeno. Interpretasi hasil tes laboratorium diagnostik: bagian dari standar pelayanan medik. Makasar: Lembaga Penerbitan Universitas Hasanudin; 2003.
18. Wakins PB. Biomarkers for the diagnosis and management of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* [serial online]. 2009 [cited 2010 Jan 31]; 24(9): 393-399. Available from: <http://www.medscape.com/>
19. Wakins PB. Biomarkers for the diagnosis and management of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* [serial online]. 2009 [cited 2010 Jan 31]; 24(9): 393-399. Available from: <http://www.medscape.com/>
20. Sharp PE, La Regina MC. The laboratory rat. New York: CRC press;1998.

21. Lisyani BS, Indranila KS, editor. Diktat pegangan kuliah patologi klinik II. Semarang: Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2008.
22. Gunawan SG. Farmakologi dan terapi. 5th ed. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.