



**PENGARUH PEMBERIAN SIMUNOX  
TERHADAP KADAR AST DAN ALT PADA MANUSIA SEHAT**

*THE EFFECT OF SIMUNOX  
ON AST AND ALT LEVELS OF HEALTHY INDIVIDUAL*

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

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

**AMALIA BUDHI HAPSARI  
G2A007021**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2011**

## **PENGARUH PEMBERIAN SIMUNOX TERHADAP KADAR AST DAN ALT PADA MANUSIA SEHAT**

*Amalia Budhi Hapsari<sup>1</sup>, Neni Susilaningsih<sup>2</sup>, Edi Dharmana<sup>3</sup>*

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Hepar berperan penting dalam metabolisme dan detoksifikasi. Pengukuran enzim AST dan ALT dapat mengidentifikasi keamanan suatu zat yang dimetabolisme oleh hepar. Enzim AST dan ALT merupakan penanda kerusakan fungsi hepar. Simunox merupakan produk herbal produksi PT. Sido Muncul. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian Simunox terhadap fungsi hepar manusia sehat yang diukur dengan parameter kadar AST dan ALT.

**Metode :** Penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *randomized control group pretest – posttest design* dengan menggunakan sampel manusia sehat berusia 17-25 tahun. Sampel berjumlah 50 orang dibagi menjadi 2 kelompok : K (diberi plasebo), P (diberi Simunox). Intervensi dilakukan selama 7 hari, pada hari ke-8 dilakukan pemeriksaan kadar AST dan ALT dengan menggunakan alat analiser otomatis. Hasil dianalisa dengan menggunakan uji *paired t-test* dan *independent t-test*.

**Hasil :** Analisis deskriptif didapatkan nilai rerata tertinggi kadar AST  $19,92 \pm 5,35$  dan rerata tertinggi kadar ALT  $31,72 \pm 9,10$ . Uji *paired t-test* antara kelompok perlakuan pre dan post didapatkan nilai  $p=0,001$  pada kadar AST dan  $p=0,280$  pada kadar ALT. Hasil uji *independent t-test* menunjukkan terdapat perbedaan tidak bermakna pada selisih kadar AST kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ( $p=0,482$ ), sedangkan pada selisih kadar ALT terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ( $p=0,003$ ).

**Kesimpulan :** Simunox berpengaruh terhadap kadar AST secara bermakna dan berpengaruh secara tidak bermakna terhadap kadar ALT pada manusia sehat.

**Kata kunci :** Simunox, AST, ALT

1. *Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*
2. *Staf Pengajar Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*
3. *Staf Pengajar Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*

## **THE EFFECT OF SIMUNOX ON AST AND ALT LEVELS OF HEALTHY INDIVIDUAL**

*Amalia Budhi Hapsari, Neni Susilaningsih, Edi Dharmana*

### **ABSTRACT**

**Background :** *Liver plays an important role in metabolism and detoxification. Measurement of AST and ALT enzymes can identify the safety of a substance metabolized by the liver. Enzymes AST and ALT are also marker of liver function damage. Simunox is herbal product produced by PT. Sido Muncul. This study aims to determine the effect of Simunox on healthy individual liver function as measured by the parameters of AST and ALT levels.*

**Method :** *Experimental research laboratory with the design of randomized control group pretest - posttest design using samples of healthy human aged 17-25 years. The sample amounted to 50 people divided into 2 groups: K (placebo), P (given Simunox). Interventions carried out for 7 days, on day 8 AST and ALT levels was checked by using an automatic analyzer. Results were analyzed using paired t-test and independent t-test.*

**Result:** *Descriptive analysis obtained the highest mean value  $19,92 \pm 5,35$  on AST levels and  $31,72 \pm 9,10$  ALT levels. Paired t-test between pre and post on treatment group showed  $p=0.001$  in the levels of AST and  $p=0.280$  in ALT levels. Independent t-test showed there were no significant differences in delta of AST levels between the control group and the treatment group ( $p=0.482$ ), whereas the delta in the levels of ALT, there were significant differences between the control group with the treatment group ( $p=0.003$ ).*

**Conclusion :** *Simunox affect the levels of AST significantly and not significantly affect ALT levels of healthy individual.*

**Keywords:** *Simunox, AST, ALT*

## **PENDAHULUAN**

Hepar merupakan organ parenkim yang paling besar dan juga menduduki urutan pertama dalam hal jumlah, kerumitan dan ragam fungsi. Hepar sangat penting untuk mempertahankan fungsi hidup dan berperan dalam hampir setiap metabolisme tubuh dan bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda.<sup>1</sup> Peran hepar dalam metabolisme tubuh diantaranya adalah metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Semua protein plasma (kecuali gama globulin) disintesis oleh hepar. Selain itu, sebagian besar degradasi asam amino dimulai di dalam hepar melalui proses deaminasi atau pembuangan gugus amino (NH<sub>3</sub>).<sup>2</sup>

Enzim yang mengkatalisis pemindahan gugus amino secara reversibel antara asam amino dan alfa-keto ialah enzim aminotransferase. Apabila terjadi gangguan fungsi hati, enzim aminotransferase di dalam sel akan masuk ke dalam peredaran darah karena terjadi perubahan permeabilitas membran sel sehingga kadar enzim aminotransferase dalam darah akan meningkat.<sup>2</sup> Dua macam enzim aminotransferase yang paling sering dihubungkan dengan kerusakan sel hepar adalah aspartat aminotransferase (AST) yang juga disebut SGOT dan alanin aminotransferase (ALT) yang juga disebut SGPT.<sup>2,3</sup>

Setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.<sup>4,5</sup> Ekskresi melalui empedu memungkinkan terjadinya penumpukan xenobiotik pada hepar sehingga menimbulkan efek hepatotoksik.<sup>4,6</sup> Pengukuran enzim AST dan ALT dapat mengidentifikasi keamanan suatu zat yang masuk dan dimetabolisme oleh hepar. Aktivitas aminotransferase di dalam darah dapat dideteksi meskipun dalam jumlah sangat kecil.<sup>3</sup>

Indonesia merupakan negara tropis yang terkenal dengan kekayaan hayatinya. Ribuan jenis tumbuhan yang diduga berkhasiat obat sudah sejak lama secara turun-temurun dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional, yang belakangan ini populer dengan sebutan herbal. Umumnya, selain digunakan untuk pengobatan, tumbuhan tersebut juga dimanfaatkan sebagai pemelihara kesehatan, pencegah penyakit serta kosmetika.<sup>7</sup>

Belum lama ini terdengar santer pemerintah berupaya melakukan saintifikasi obat tradisional. Saintifikasi obat tradisional merupakan upaya dan proses pembuktian ilmiah melalui penelitian berbasis pelayanan kesehatan yang bertujuan untuk memberikan landasan ilmiah penggunaan obat tradisional secara empiris. Tujuannya adalah meningkatkan penyediaan obat tradisional yang aman, memiliki khasiat nyata dan teruji secara klinis.<sup>8</sup>

Salah satu obat tradisional tersebut adalah Simunox. Simunox merupakan obat herbal produksi PT. Sido Muncul yang siap dipasarkan. Simunox mengandung ekstrak tanaman obat berkhasiat, antara lain *Amomi fructus* (Kapulogo), *Foeniculli fructus* (Adas), *Isorae fructus* (Kayu Ulet), *Myristicae semen* (Pala), *Burmanni cortex* (Manis Jangan), *Centellae herba* (Pegagan), *Caryophylli fructus* (Cengkeh), *Parkiae semen* (Kedawung), *Oryza sativa* (Beras), *Menthae arvensitidis herba* (Poko), *Zingiberis rhizoma* (Jahe), *Usneae thallus* (Kayu Angin), *Phyllanthi herba* (Meniran), dan *Mel depuratum* (Madu).

Komponen Simunox hampir sama dengan Tolak Angin Cair dengan tambahan ekstrak *Phyllanthi herba* (Meniran).<sup>9</sup> Secara teoritis meniran (*Phyllanthi herba*) disebutkan dapat mengobati berbagai penyakit. Tanaman ini mampu melawan gangguan hepar seperti hepatitis, perlemakan hepar dan sirosis tanpa menimbulkan efek samping.<sup>10</sup> Hal ini dikarenakan oleh kandungan senyawa kimia yaitu phyllanthin dan hypophyllanthin yang disebutkan pada penelitian sebelumnya berperan dalam perlindungan terhadap hepar.<sup>11</sup>

Simunox telah melalui uji pre klinik pada binatang dan telah terbukti berkhasiat dan aman untuk dikonsumsi. Dalam penelitian kali ini, peneliti berkeinginan untuk melakukan uji klinik fase I mengenai pengaruh pemberian Simunox terhadap fungsi hepar manusia sehat yang diukur dengan parameter kadar enzim AST dan ALT.

## **METODE**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei sampai Juli 2011. Pengambilan sampel darah dan pemeriksaan kadar AST dan ALT dilakukan di Laboratorium Sentral Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dan rancangan yang dipakai adalah *randomized control group pretest – posttest design*. Sampel yang digunakan adalah mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan kriteria inklusi pria maupun wanita, berusia 17-25 tahun, sehat dengan kondisi umum baik, BMI 19-25 kg/m<sup>2</sup> dan bersedia mengikuti penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi adalah sedang sakit atau menstruasi dan menggunakan imunostimulan, vitamin atau obat-obatan tertentu.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian Simunox peroral, skala nominal. Variabel tergantung penelitian ini adalah kadar AST dan ALT, skala numerik. Pemberian Simunox adalah pemberian Simunox dalam bentuk sachet 2x perhari peroral selama 7 hari dengan isi tiap sachet 15ml. Kadar AST dan ALT adalah kadar AST dan ALT yang diambil dari sampel serum atau plasma subyek penelitian yang diukur dengan menggunakan alat analiser otomatis dengan satuan unit/L. Kadar normal AST 15-37 U/L dan kadar normal ALT 30-65 U/L. Data yang dikumpulkan dalam penelitian adalah data primer hasil penelitian yaitu kadar AST dan ALT pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Sampel penelitian sebanyak 50 orang dikelompokkan dengan metode *simple random sampling* menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol (K) yang diberi plasebo dan kelompok perlakuan (P) yang diberi Simunox. Sebelum diberikan tindakan, dilakukan pemeriksaan kadar AST dan ALT terlebih dahulu terhadap seluruh sampel penelitian sebagai *pre-test*. Intervensi diberikan selama 7 hari dan pada hari ke-8 diperiksa kadar AST dan ALT sebagai *post-test*. Prosedur pemeriksaan kadar AST dan ALT dengan menggunakan alat analiser otomatis Dade Behring *Dimension Clinical Chemistry System*.

Hasil pengukuran kadar AST dan ALT selanjutnya diolah dan dilakukan analisis statistik deskriptif dan analitik. Analisis deskriptif dilakukan untuk mengetahui kecenderungan sentral dan sebaran, dan disajikan dalam bentuk tabel dan diagram *box-plot*. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Jika distribusi data normal maka dilanjutkan ke uji hipotesis *paired t-test* untuk membandingkan kadar AST dan ALT sebelum dan sesudah pemberian Simunox pada kelompok perlakuan dan uji hipotesis *independent t-test* untuk

membandingkan selisih kadar AST dan ALT pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Uji non parametrik uji hipotesis di atas yaitu uji *Wilcoxon* dan uji *Mann-Whitney*. Batas nilai signifikan dalam penelitian adalah jika  $p < 0,05$  dengan interval kepercayaan 95%.

## HASIL

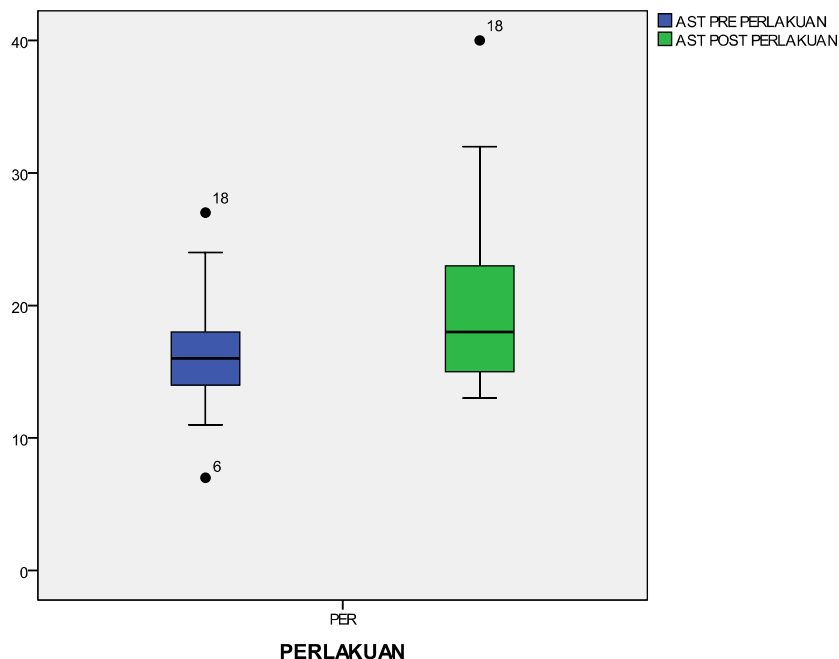
Seluruh sampel berjumlah 50 orang, tiap kelompok terdiri dari 25 orang. Kadar AST dan ALT diukur dengan alat analiser otomatis dengan satuan U/L.

### Kadar Aspartat Aminotransferase (AST)

**Tabel 1.** Hasil Uji Deskriptif Kadar AST

Kelompok	Rerata $\pm$ Standar deviasi	Median	Minimum	Maksimum
Perlakuan Pre	16,24 $\pm$ 4,19	16,00	7,00	27,00
Perlakuan Post	19,92 $\pm$ 5,35	18,00	13,00	40,00
Kontrol Pre	16,20 $\pm$ 4,08	15,00	6,00	25,00
Kontrol Post	19,12 $\pm$ 5,35	18,00	10,00	31,00

Tabel di atas menunjukkan nilai rerata kadar AST kelompok pre baik perlakuan maupun kontrol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok post. Rerata AST pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.



**Gambar 1.** Boxplot Kadar AST Kelompok Perlakuan

Uji normalitas dalam penelitian ini menggunakan analisis *Shapiro-Wilk* dan didapatkan hasil pada kelompok perlakuan pre nilai  $p=0,582$  dan kelompok perlakuan post nilai  $p=0,002$  ( $P<0,05$ ), sehingga disimpulkan bahwa distribusi data kadar AST tidak normal. Data ditransformasi dengan metode  $\log_{10}$  dan dihasilkan distribusi data yang normal (kelompok perlakuan pre  $p=0,270$  dan kelompok perlakuan post  $p=0,093$ ). Uji hipotesis dengan uji parametrik *paired t-test* diperoleh nilai signifikansi  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ), artinya terdapat peningkatan kadar AST yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian Simunox.

Analisis data diteruskan dengan membandingkan selisih kadar AST pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Adapun hasil yang didapat adalah tampak pada tabel.

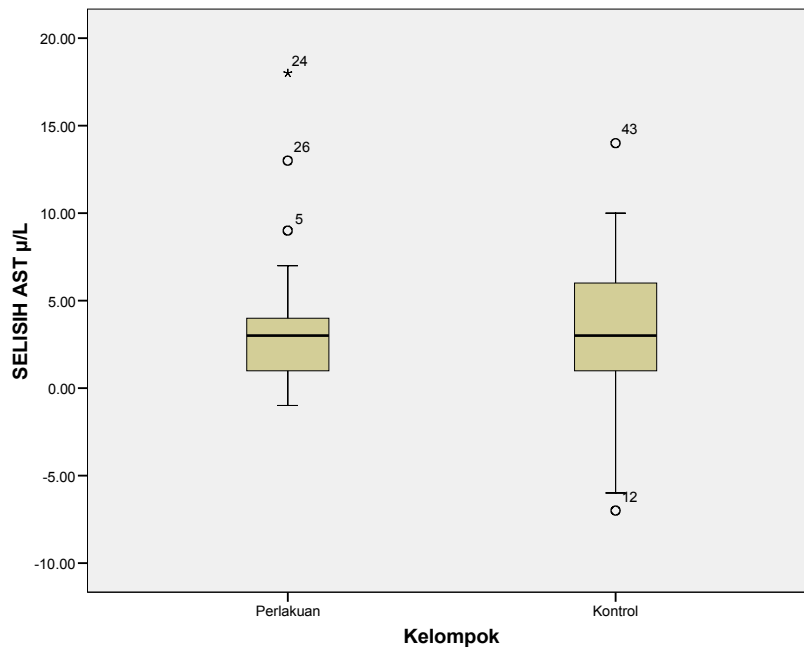
**Tabel 2.** Hasil Uji Deskriptif Selisih Kadar AST

	Rerata $\pm$ Standar deviasi	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	2,92 $\pm$ 4,96	3,00	-7,00	14,00



Perlakuan	$3,68 \pm 4,30$	3,00	-1,00	18,00
n				

Tabel di atas menunjukkan nilai rerata selisih kadar AST kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.



**Gambar 2.** Boxplot Selisih Kadar AST Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

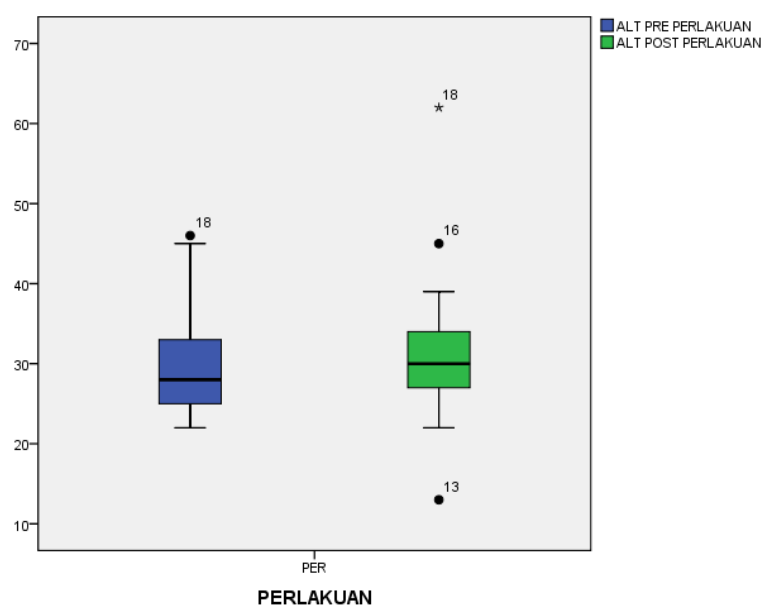
Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*, kelompok perlakuan didapatkan  $p=0,001$  dan kelompok kontrol  $p=0,662$ , maka kesimpulannya adalah distribusi data tidak normal, sehingga perlu dilakukan transformasi data. Hasil transformasi menunjukkan data terdistribusi normal, yaitu pada kelompok perlakuan nilai  $p=0,112$  dan pada kelompok kontrol nilai  $p=0,720$ . Selanjutnya dilakukan uji *independent t-test* dengan hasil  $p=0,482$  ( $p>0,05$ ), sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan selisih kadar AST yang tidak bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

## Kadar Alanin Aminotransferase (ALT)

**Tabel 3.** Hasil Uji Deskriptif Kadar ALT

Kelompok	Rerata ± Standar deviasi	Median	Minimum	Maksimum
Perlakuan Pre	29,76 ± 6,21	28,00	22,00	46,00
Perlakuan Post	31,72 ± 9,10	30,00	13,00	62,00
Kontrol Pre	30,44 ± 6,56	30,00	16,00	45,00
Kontrol Post	25,60 ± 9,38	26,00	9,00	45,00

Tabel di atas menunjukkan nilai rerata kadar ALT pada kelompok perlakuan post lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan pre.



**Gambar 3.** Boxplot Kadar ALT Kelompok Perlakuan

Uji normalitas *Saphiro-Wilk* menunjukkan distribusi data tidak normal ( $p < 0,05$ ) pada kelompok perlakuan pre ( $p = 0,010$ ) dan pada kelompok perlakuan post ( $p = 0,014$ ). Data ditransformasi dan didapatkan distribusi data normal

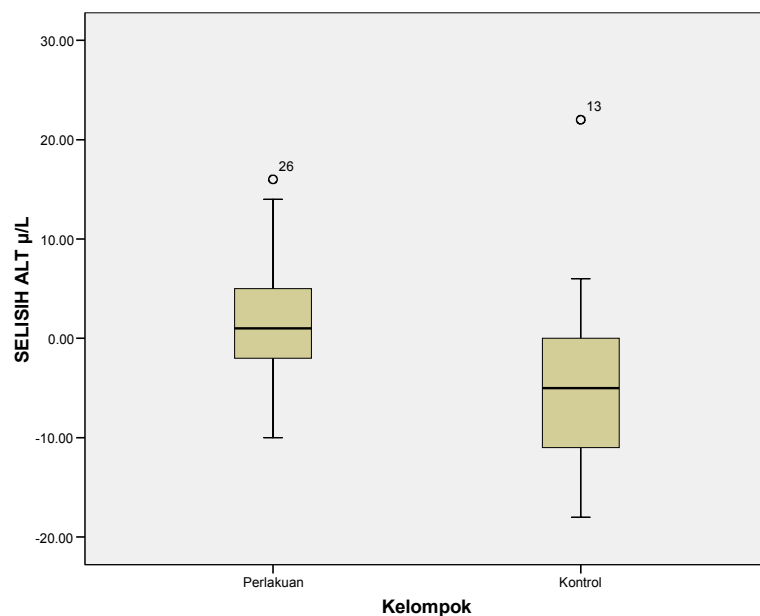
(kelompok perlakuan pre  $p=0,146$  dan kelompok perlakuan post  $p=0,086$ ). Analisis uji parametrik *paired t-test* diperoleh nilai  $p=0,280$  ( $p>0,05$ ) yang artinya pada kelompok perlakuan terdapat peningkatan tidak bermakna antara kadar ALT sebelum dan sesudah pemberian Simunox.

Analisis data diteruskan dengan membandingkan selisih kadar ALT pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

**Tabel 4.** Hasil Uji Deskriptif Selisih Kadar ALT

	Rerata $\pm$ Standar deviasi	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	$-4,84 \pm 9,13$	-5,00	-18,00	22,00
Perlakuan	$1,96 \pm 6,16$	1,00	-10,00	16,00

Tabel di atas menunjukkan nilai rerata selisih kadar ALT kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.



**Gambar 4.** Boxplot Selisih Kadar ALT Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Berdasarkan uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* data terdistribusi normal (kelompok kontrol  $p=0,092$  dan kelompok perlakuan  $p=0,294$ ). Hasil uji

*independent t-test* diperoleh nilai  $p=0,003$  ( $p<0,05$ ), artinya terdapat perbedaan selisih kadar ALT yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

## **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan kadar AST setelah pemberian Simunox meningkat secara bermakna ( $p=0,001$ ) dibandingkan dengan sebelum diberi Simunox, tetapi untuk selisih kadar AST pada kelompok kontrol berbeda tidak bermakna dengan kelompok perlakuan ( $p=0,482$ ). Sedangkan untuk pemeriksaan kadar ALT didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan kadar ALT terdapat peningkatan tidak bermakna ( $p=0,280$ ) antara sebelum dan sesudah diberi Simunox, tetapi terdapat perbedaan bermakna antara selisih kadar ALT pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ( $p=0,003$ ).

Pre-test dilakukan pada hari ke-0 dan belum diberikan intervensi apapun sehingga kadar yang terhitung pada hari ke-0 ini dijadikan patokan jumlah awal kadar AST dan ALT pada masing-masing kelompok. Tabel 1 dan tabel 3 menunjukkan kadar AST dan ALT pada kelompok perlakuan lebih tinggi dari kelompok kontrol. Tingginya kadar AST dan ALT masih dianggap dalam batas normal. Kadar normal untuk AST 15-37 unit/L dan ALT 30-65 unit/L.

Peningkatan kadar AST dan ALT pada semua kelompok perlakuan masih dianggap normal sehingga tidak menjadi indikasi kerusakan fungsi hati. Penurunan kadar ALT terjadi pada kelompok kontrol, hal tersebut tidak diakibatkan oleh adanya pengaruh zat toksik yang masuk ke hepar tetapi mungkin disebabkan oleh aktivitas yang terjadi di dalam tubuh. Pengukuran kadar AST dan ALT dilakukan pada hari ke-8 karena puncak aktivitas AST dan ALT dalam serum dicapai pada hari ke-7 sampai hari ke-12 setelah intervensi.

Jenis zat yang terkandung dalam suatu bahan, dosis yang diberikan dan lamanya paparan merupakan beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kerusakan hepar.<sup>12</sup> Kerusakan hepar menyebabkan peningkatan enzim-enzim yang

diproduksi oleh hepar, antara lain AST dan ALT.<sup>13</sup> Peningkatan AST dan ALT bisa terjadi pada gangguan fungsi hepar tetapi bisa juga terjadi karena penyebab lain di luar hepar, dan bisa juga dianggap normal. Enzim AST dan ALT sebagian besar dihasilkan oleh hepar, tetapi sebagian kecil diproduksi oleh sel otot, jantung, pankreas dan ginjal.<sup>14</sup> Jika sel-sel otot mengalami kerusakan, kadar enzim AST dan ALT dapat meningkat, tetapi kenaikan tersebut tidak secara drastis. Kerusakan sel-sel otot dapat disebabkan oleh aktivitas fisik yang berat, luka maupun trauma.<sup>15</sup>

Terdapatnya peningkatan bermakna kadar AST pada kelompok perlakuan mengindikasikan bahwa Simunox mempengaruhi kadar AST. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian Waluyo Rudianto yang menyatakan bahwa *Phyllanthi herba* tidak berpengaruh terhadap kadar AST.<sup>11</sup> Meskipun demikian, perbandingan selisih kadar AST pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan berbeda tidak bermakna. Hal ini menunjukkan komponen yang terdapat di dalam Simunox tidak mempengaruhi fungsi hati.

Terdapatnya peningkatan kadar ALT secara tidak bermakna pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa Simunox berpengaruh secara tidak bermakna terhadap kadar ALT. Hal ini sejalan dengan penelitian Waluyo Rudianto, yaitu pemberian meniran tidak mempengaruhi kadar ALT.<sup>11</sup> Namun, bila dilihat dari selisih kadar ALT pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan terdapat perbedaan bermakna. Hal ini mungkin disebabkan oleh komposisi plasebo yang diduga memiliki khasiat terhadap tubuh.

Berdasarkan penyajian data dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa Simunox berpengaruh terhadap kadar AST manusia sehat secara bermakna, walaupun terdapat perbedaan selisih kadar AST yang tidak bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Pemberian Simunox berpengaruh secara tidak bermakna terhadap kadar ALT manusia sehat, tetapi terdapat perbedaan bermakna antara selisih kadar ALT kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui pengaruh pemberian Simunox dengan dosis bertingkat pada hewan coba dalam waktu yang lebih lama

sehingga dapat diketahui efek lebih lanjut yang terjadi pada hepar. Selain itu, diharapkan dilakukan penelitian tentang pengaruh Simunox terhadap enzim-enzim hepar lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tellingén CV. Organ physiology from a phenomenological point of view. Driebergen .Louis Bolk Instituut, 2003; (3): 40
2. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi 6. Jakarta: EGC; 2006.
3. Lehninger. Dasar-Dasar Biokimia Jilid 1,2,3. Jakarta: Erlangga; 2004
4. Setiawati A, Suyatna FD, Gan S. pengantar farmakologi. In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan terapi. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. p. 1-11.
5. Kram DJ, Keller KA. Toxicology Testing Handbook. Newyork: Marcell Dekker: 2001.
6. Donatus IO. Toksikologi dasar. Yogyakarta: Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada; 2001. p. 100-2.
7. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Pedoman pelaksanaan uji klinik obat tradisional. 1<sup>st</sup> ed. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2000. 1-12.
8. Harian Joglo Semar. Populerkan Tanaman Obat dengan Sainifikasi Jamu [homepage on the internet]. c2010 [updated 2010 Oct 1; cited 2011 Aug 2]. Available from: <http://harianjoglosemar.com/berita/populerkan-tanaman-obat-dengan-sainifikasi-jamu-25783.html>.
9. Sido Muncul. Komposisi dan Kegunaan Jamu Tolak Angin [homepage on the internet]. e2010 [updated 2004; cited 2010 Dec 1]. Available from: <http://sidomuncul.com/index.php>.

10. Chepatterjee M, Sil PC. Hepatoprotective effect of aqueous extract of *Phyllanthus niruri* on nimelicide-induced oxidative stress in vivo. *Indian J. Biochem. Biophys.* 2006; (43).
11. Rudiyanto W. Efek ekstrak etanol herba meniran (*phyllanthus niruri* L.) Terhadap organ hati tikus setelah pemberian carbon tetraklorida (ccl4) [ tesis S-2]. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada; 2007.
12. Darmansjah I, Wiria MSS. Dasar Toksikologi. In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elyabeth. *Farmakologi dan Terapi*. 5th ed. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.820-5.
13. Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Jakarta: EGC; 2008.
14. Lisyani BS, Indranila KS, editor. *Diktat pegangan kuliah patologi klinik II*. Semarang: Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2009.
15. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V, et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *British Journal of Clinical Pharmacology* [serial on the internet]. 2007 [cited 2011 Aug 2]; 65(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291230/>.