

**UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70%
DAUN COKLAT (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP KADAR ALT
dan AST PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI CCl₄**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

**Sulistyowati Susanto
1704015035**



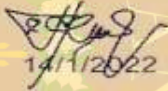





**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70%
DAUN COKLAT (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP KADAR ALT
dan AST PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI CCL₄**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Sulistyowati Susanto, NIM 1704015035

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>21/1/22</u>
<u>Penguji I</u> apt. Tuti Wiyati, M.Sc.		<u>11-01-2022</u>
<u>Penguji II</u> Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm.	 14/1/2022	<u>14-01-2022</u>
<u>Pembimbing I</u> apt. Maifitrianti, M.Farm.		<u>21-01-2022</u>
<u>Pembimbing II</u> Dra. Hayati, M.Farm.		<u>24-01-2022</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Farm.		<u>20-2-2022</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **1 Desember 2021**

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70% DAUN COKLAT (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP KADAR ALT dan AST PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI CCl₄

Sulistiyowati Susanto
1704015035

Daun coklat (*Theobroma cacao* L.) memiliki aktivitas antioksidan. Antioksidan dapat digunakan sebagai hepatoprotektor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektor daun coklat terhadap tikus putih jantan yang diinduksi CCl₄. Parameter yang diamati pada penelitian ini adalah kadar ALT dan AST. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok terdiri dari kelompok I sebagai kontrol normal, kelompok II sebagai kontrol negatif, kelompok III sebagai kontrol positif (diberikan Legalon® dengan dosis 272,15 mg/kgBB), kelompok IV sebagai dosis I (150 mg/kgBB), kelompok V sebagai dosis II (300 mg/kgBB), kelompok VI sebagai dosis III (600 mg/kgBB). Kerusakan hati diinduksi dengan menggunakan CCl₄. Ekstrak uji diberikan selama 14 hari, pada hari ke-14 dilakukan pemeriksaan kadar ALT dan AST. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar ALT dan AST pada ke-3 kelompok yang diberikan ekstrak etanol 70% daun coklat penurunan tertinggi kadar ALT dan AST terjadi pada pemberian dosis 600mg/kgBB pada pemeriksaan hari ke 14. Kelompok normal sebanding dengan kontrol negatif, kelompok dosis 150 mg/kgBB, dosis 300 mg/kgBB, dosis 600 mg/kgBB berbeda bermakna dengan kelompok negatif artinya memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor. Kelompok dosis 600 mg/kg BB menunjukkan aktivitas hepatoprotektor yang lebih baik dibandingkan kelompok dosis lainnya, namun belum sebanding dengan kelompok kontrol positif. sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun coklat memiliki aktivitas hepatoprotektor.

Kata kunci: ALT, AST, CCl₄, *Theobroma cacao* L., Hepatoprotektor.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Alhamdulillah segala puji hanya milik Allah SWT rab semesta alam yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **“UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70% Daun Coklat (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP KADAR ALT dan AST PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI CCl₄”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.

Terselesainya penelitian dan skripsi ini tidak lepas dari dorongan dan bantuan berbagai pihak, terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu serta mendukung penulis baik secara moril maupun materil dan secara langsung maupun tidak langsung, terutama kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
2. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si selaku Ketua Program Studi FFS UHAMKA.
3. Ibu apt. Maifitrianti, M. Farm.selaku pembimbing I yang telah banyak membantu, membimbing, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Ibu Dra. Hayati, M. Farm.selaku pembimbing II yang telah banyak membantu, membimbing, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Ibu apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm. atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik, dan para dosen yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
6. Terima kasih khususnya kepada kedua orang tuaku tercinta, serta keluarga atas doa dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materil.
7. Teman-teman angkatan 2017 yang telah menemani dan berjuang bersama selama ini di FFS UHAMKA.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih jauh dari kata sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritik membangun dari pembaca. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, 14 November 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Coklat (<i>Theobroma cacao</i> L.)	4
2. Ekstrak dan Ekstraksi	5
3. Maserasi	6
4. Hati	6
5. Jenis-Jenis Kerusakan Hati	6
6. Parameter Fungsi Hati	7
7. Hepatoprotektor	8
8. Legalon®	9
9. Karbon Tetraklorida (CCl ₄)	10
B. Kerangka Berpikir	10
C. Hipotesis	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	12
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	12
1. Tempat Penelitian	12
2. Jadwal Penelitian	12
B. Metode Penelitian	12
1. Alat Penelitian	12
2. Bahan Penelitian	12
3. Hewan Uji	13
C. Prosedur Penelitian	13
1. Determinasi Tanaman	13
2. Pembuatan Serbuk Simplisia	13
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Coklat	13
4. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	14
5. Penapisan Fitokimia	15
6. Persiapan Hewan Uji	16
7. Perhitungan Dosis	16
8. Pembuatan Sediaan Uji	18
9. Pengujian Aktivitas Hepatoprotektor	18
10. Pengukuran Kadar (ALT) dan (AST)	21
11. Analisis Data	21

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	22
	A. Hasil Determinasi Tanaman	22
	B. Hasil Ekstraksi Daun Coklat	22
	C. Hasil Karakteristik Serbuk Dan Ekstrak Daun Coklat	24
	1. Hasil Pengujian Organoleptis	24
	2. Hasil rendemen, Susut Pengeringan, dan Kadar Abu	24
	D. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Coklat	25
	E. Pengukuran Kadar ALT dan AST	26
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	31
	A. Simpulan	31
	B. Saran	31
DAFTAR PUSTAKA		32
LAMPIRAN		36



DAFTAR TABEL

		Hlm
Tabel 1.	Uji Penapisan Fitokimia	15
Tabel 2.	Hasil Pengolahan Simplisia Daun Coklat	22
Tabel 3.	Hasil Pengujian Organoleptis Daun Coklat	24
Tabel 4.	Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Coklat	24
Taembl 5.	Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Coklat	25



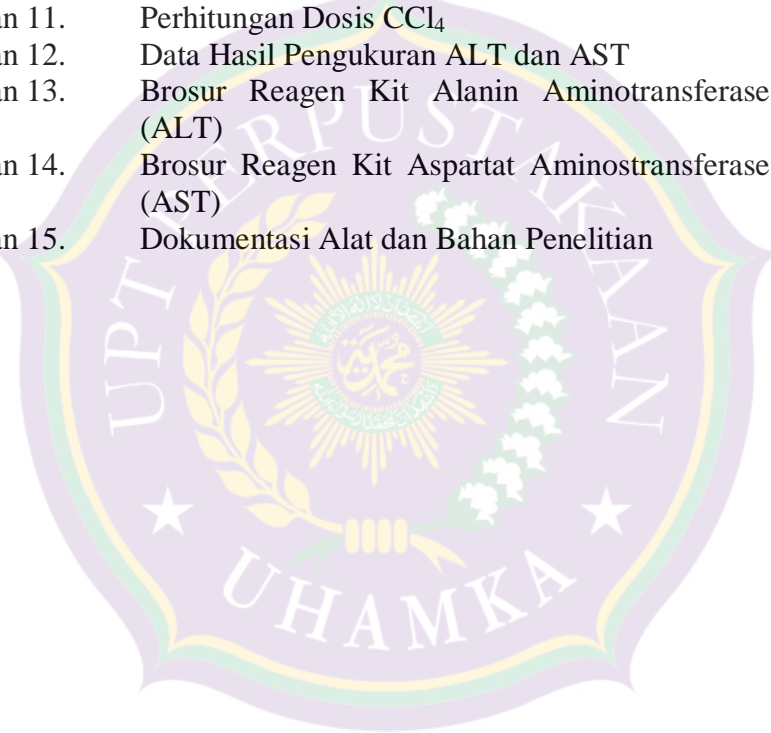
DAFTAR GAMBAR

		Hlm
Gambar 1.	Tanaman <i>Theobroma cacao</i> L.	4
Gambar 2.	Struktur Kimia Komponen Penyusun <i>Silymarin</i>	9
Gambar 3.	Skema Perlakuan Hewan Uji	20
Gambar 4.	Grafik Kadar ALT Pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi CCl ₄	28
Gambar 5.	Grafik Kadar AST Pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi CCl ₄	28



DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm
Lampiran 1.	Skema Prosedur Penelitian	36
Lampiran 2.	Surat Determinasi Tanaman Daun Coklat	37
Lampiran 3.	Surat Persetujuan Etik	38
Lampiran 4.	Surat Keterangan Kesehatan Hewan	39
Lampiran 5.	Skema Ekstraksi Etanol 70% Daun Coklat	40
Lampiran 6.	Hasil Penapisan Fitokimia	41
Lampiran 7.	Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Coklat	42
Lampiran 8.	Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol 70% Daun Coklat	45
Lampiran 9.	Perhitungan Dosis Legalon®	46
Lampiran 10.	Perhitungan Dosis Ketamin	47
Lampiran 11.	Perhitungan Dosis CCl_4	48
Lampiran 12.	Data Hasil Pengukuran ALT dan AST	49
Lampiran 13.	Brosur Reagen Kit Alanin Aminotransferase (ALT)	56
Lampiran 14.	Brosur Reagen Kit Aspartat Aminostransferase (AST)	57
Lampiran 15.	Dokumentasi Alat dan Bahan Penelitian	58



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hati adalah organ intestinal terbesar dengan berat antara 1,2-1,8 kg (Amirudin, 2014). Hati merupakan organ sangat penting yang bertanggung jawab untuk memelihara sebagian besar fungsi fisiologis vital tubuh manusia dan sebagai tempat metabolisme pertama didalam tubuh manusia, oleh karena itu rentan terhadap banyak cedera yang merugikan dengan gangguan fungsi vital secara bersamaan. Cedera hati terutama disebabkan oleh berbagai agen, termasuk bahan kimia beracun seperti CCl₄, alfatoksin, alkohol, obat-obatan, dan polutan. Keadaan hati yang cedera akibat radikal bebas dilaporkan dapat diredam oleh senyawa hepatoprotektor yang memiliki sifat sebagai antioksidan (Abdelhafez *et al.*, 2018).

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang dapat menunda dan mencegah kerusakan yang disebabkan oleh proses oksidasi. Antioksidan ini mampu mengubah sel-sel tubuh menjadi pengaman untuk melawan radikal bebas sebagai penyebab berbagai penyakit. Antioksidan dapat menghambat oksidasi melalui dua jalur, yaitu jalur pertama melalui penangkapan radikal bebas (*free radical scavenging*). Antioksidan sintetik jenis ini disebut dengan antioksidan primer. Termasuk dalam jenis ini adalah senyawa-senyawa fenolik seperti galat dan flavonoid. Jalur kedua tanpa melibatkan penangkapan radikal bebas. Antioksidan ini disebut dengan antioksidan sekunder yang mekanismenya melalui pengikatan logam dan menyerap sinar ultraviolet (Pokorny *et al.*, 2001).

Hepatoprotektor adalah senyawa atau zat yang efektif melindungi sel-sel hati dari kerusakan yang ditimbulkan oleh obat, senyawa kimia dan zat beracun yang dapat merusak hati (Almahdy dkk., 2018). Salah satu penggunaan hepatoprotektor diantaranya adalah untuk pencegahan hepatotoksik yang disebabkan adanya senyawa radikal bebas yang dapat ditangkap oleh antioksidan (Abdelhafez *et al.*, 2018). Daun coklat memiliki potensi sebagai hepatoprotektor dilihat dari efektivitasnya sebagai antioksidan yang merujuk pada penelitian sebelumnya yaitu Hasanah, 2016 menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun coklat

memiliki aktivitas antioksidan secara *in vitro* dengan metode DPPH menghasilkan nilai IC₅₀ 42,11 ppm yang termasuk dalam antioksidan sangat kuat.

Masyarakat Indonesia secara turun temurun telah memanfaatkan keunggulan tanaman obat memanfaatkan keunggulan tanaman obat untuk mengobati penyakit degeneratif. Pengobatan tradisional yang berasal dari tanaman merupakan manifestasi dari partisipasi aktif masyarakat dalam menyelesaikan problematika kesehatan dan telah diakui peranannya oleh berbagai bangsa dalam meningkatkan derajat kesehatan masyarakat. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk obat herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit (Dwisatyadini, 2017). Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan kegunaannya yaitu daun coklat (*Theobroma cacao* L.). Supriyanto dkk., (2014) melaporkan bahwa daun coklat secara empiris telah digunakan sebagai minuman penyegar sejak zaman penjajahan kolonial. Neufinger *et al.*, (2013) menyatakan bahwa ekstrak daun kakao mampu sebagai antihiperlipidemia.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Shair *et al.*, (2020) menyatakan bahwa senyawa yang berperan penting dalam aktivitas hepatoprotektor yang dengan antioksidan ialah senyawa flavonoid yang bekerja melalui sifat-sifat donor hidrogen dan sifat antioksidan pengikat logam dan menyerap sinar ultraviolet. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Hasanah, (2016) menyimpulkan bahwa daun coklat mengandung senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, fenolik, flavonoid, dan saponin. Berdasarkan latar belakang di atas dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanol 70% daun coklat dalam menurunkan kadar alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST) pada tikus yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄).

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, adapun masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol 70% daun coklat dapat bersifat sebagai hepatoprotektor pada tikus putih jantan yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄)?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% daun coklat terhadap kadar ALT dan AST pada tikus putih jantan yang diberi induksi karbon tetraklorida (CCl₄).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada tenaga kefarmasian khususnya dan masyarakat pada umumnya mengenai khasiat ekstrak daun coklat sebagai hepatoprotektor dan antioksidan alami sehingga dapat dikembangkan sebagai obat tradisional.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdelhafez, O. H. Fawzy, M. A. Fahim, J. R., Desoukey, S. Y. Krischke, M., Mueller, M. J. & Abdelmohsen, U. R. 2018. Hepatoprotective potential of *Malvaviscus arboreus* against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Plos one*, 13(8), 1–18.
- Abdillah, M., Nazilah, N. K., & Agustina, E., 2017. Identifikasi senyawa aktif dalam ekstrak metanol daging buah kurma jenis ajwa (*Phoenix dactylifera* L.). *Research Report*.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATDSR). 2005. *Toxicological Profiles for Carbon Tetrachloride*. U.S Department of Health and Human Services. Public Health Service. USA.
- Agustikawati, N., Andayani, Y., & Suhendra, D. 2017. Uji Aktivitas Antioksidan Dan Penapisan Fitokimia Dari Ekstrak Daun Pakoasi Dan Kluwih Sebagai Sumber Antioksidan Alami. *Jurnal Penelitian Pendidikan Ipa*, 3(2).
- Almahdy., Azlin N., Arifin H., Rivai H. 2018. Propolis Hepatoprotector Effect on Liver Damage of White Mice Induced by Valporic Acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine (IPJSM)*. Vol 3(8):1 – 12.
- Amirudin R. 2014. Fisiologi dan Biokimia Hati. Dalam: Setiati S. 2014 *Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III Edisi VI. Internal Publishing. Jakarta. Hlm. 1929 – 1932.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2014. *Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI; Hlm. 3
- Badan POM RI. 2010. *Sentra Informasi Keracunan Nasional (SIKerNas) Pusat Informasi Obat dan Makanan*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI.
- Dalgic B, Sonmez N, Biberoglu G, Hasanoglu A, Erbas D. 2005. Evaluation of Oxidant Stress in Wilson disease and non Wilsoniackn chronic liver disease in childhood. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 16(1): 7 – 11.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materia Medika Indonesia: Jilid IV*. Jakarta. Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 333 - 337.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1997. *Materia Medika Indonesia (Jilid VII)*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 347-348.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 13, 39.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 13
- Departemen Kesehartan RI. 2007. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hati*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hlm xxv, 169 - 174, 180, 182.

- Departemen Kesehatan RI. 2011. *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hlm 386.
- Dwisatyadini, M. 2017. Pemanfaatan tanaman obat untuk pencegahan dan pengobatan penyakit degeneratif. *Optimalisasi Peran Sains dan Teknologi untuk Mewujudkan Smart City*, 2, 237-270.
- Fahmy, N. M., Al-Sayed, E., Abdel-Daim, M. M., Karonen, M., & Singab, A. N. 2016. Protective Effect Of Terminalia Muelleri Against Carbon Tetrachloride-Induced Hepato And Nephro-Toxicity In Mice And Characterization Of Its Bioactive Constituents. *Pharmaceutical Biology*, 54(2), 303–313.
- Goodman, Gilman's. 2001. *The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 6th. Ed McMillan Publishing Co Inc. New York. Hal 701-704.
- Hanani, E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hasanah, mauizatul. 2016. Analisis Golongan Senyawa Kimia dan Uji Potensi Antioksidan dari Ekstrak Daun Cokelat (*Theobroma cacao L.*) Hasil Ekstraksi Maserasi. Dalam: *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, Sumatra Selatan. Hlm: 43-48
- Hodgson E. and Levi P. E. 2000. *A Textbook Of Modern Toxicology*. Singapore: McGraw-Hill Companies Inc., p: 102.
- Ikalinus, R., Widyastuti, S., & Eka Setiasih, N. 2015. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa Oleifera*). *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(1), 71–79.
- Karimi, G., Vahabzadeh, M., Lari, P., Rashedinia, M., & Moshiri, M. (2011). "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iranian journal of basic medical sciences*, 14(4), 308.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. *Situasi dan Analisis Hepatis*. Pusat data dan informasi. Jakarta. Hlm. 1.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. 2009. *Drug Information Handbook, 17th edition*. American Pharmacist Association. New York.
- Marliana, S. D., Suryanti, V., & Suyono, S. 2005. The phytochemical screenings and thin layer chromatography analysis of chemical compounds in ethanol extract of labu siam fruit (*Sechium edule Jacq. Swartz.*). *Asian Journal of Natural Product Biochemistry*, 3(1), 26-31.
- Milić, N., Milošević, N., Suvajdžić, L., Žarkov, M., & Abenavoli, L. 2013. New Therapeutic Potentials Of Milk Thistle (*Silybum Marianum*). *Natural Product Communications*, 8(12), 1801–1810.
- Mohan, M. S. G., Ramakrishnan, T., Mani, V., & Achary, A. 2018. Protective effect of crude sulphated polysaccharide from *Turbinaria ornata* on isoniazid rifampicin induced hepatotoxicity and oxidative stress in the liver, kidney and brain of adult Swiss albino rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 55(4), 237–244
- Negi, A. S., Kumar, J. K., Luqman, S., Shanker, K., Gupta, M. M., & Khanuja, S. P. S. (2008). Recent Advances In Plant Hepatoprotectives: A Chemical And Biological Profile Of Some Important Leads. *Medicinal Research Reviews*.
- Neufingerl, N., Zebregs, Y. E., Schuring, E. A., & Trautwein, E. A. 2013. Effect

- of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 97(6), 1201-1209.
- Osman, H., Nasarudin, R., & Lee, S. L. 2004. Extracts of cocoa (*Theobroma cacao* L.) leaves and their antioxidation potential. *Food Chemistry*, 86(1), 41-46.
- Priyanto. 2009. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Leskonfi). Depok, Jawa Barat.
- Pokorny JN, Yanishleva, Gordon. 2001. *Antioxidant in Food*. Woodhead Publishing Ltd. England.
- Pusat Penelitian Kopi Dan Kakao Indonesia. 2004. *Panduan Lengkap Budi Daya Kakao*. Agro Media Pustaka. Jakarta. Hlm.12-20.
- Robbins SL, Kumar V. 1992. *Buku Ajar Patologi 1*. EGC. Jakarta Hal 19.
- Robinson, T., 1995. Kandungan organik tumbuhan tingkat tinggi. Bandung: Penerbit ITB.
- Sacher, Mc Pherson. 2011. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 11. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm.34-36.
- Santoso S. 2010. *Statistik Parametrik* Elexmedia kompetindo. Jakarta.
- Sadikin M. 2002. *Biokimia Enzim*. Widya Medika. Jakarta. Hlm. 301-308.
- Shair, R. M., Kasran, R., Shair, R. M., Maskat, M. Y., & Ayob, M. K. 2020. Protective effect of cocoa extract on ethanol induced liver injury in sprague-dawley rats. *Sains Malaysiana*, 49(1), 93-101.
- Simaremare ES. 2014. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb) Wedd). *Pharmacy* Vol.11, No. 01. Hlm. 103-104.
- Shaker, E., Mahmoud, H., & Mnaa, S. 2010. Silymarin, The Antioxidant Component And Silybum Marianum Extracts Prevent Liver Damage. *Food And Chemical Toxicology*, 48(3), 803-806.
- Somkuwar, D. O., & Kamble, V. A. (2013). Phytochemical screening of ethanolic extracts of stem, leaves, flower and seed kernel of *Mangifera indica* L. *Int. J. Pharm. Bio. Sci*, 4(2), 383-389.
- Soraya, N. (2007). Sehat dan cantik berkat teh hijau. *Penebar Swadaya: Jakarta*.
- Supriyanto, S. Darmadji, P. & Susanti, I. 2015. Studi Pembuatan Teh Daun Tanaman Kakao (*Theobroma cacao* L.) Sebagai Minuman Penyegar (Production of Tea from Cocoa Leaves (*Theobroma cacao* L.) as Refreshment Beverage). *Jurnal Agritech*, 34(04), 422.
- Stockham S.L., and Scott M.A 2008. *Fundamentals of Clinical Veterinary Pathology*. Iowa State University Press. Iowa.
- Tirkey N, Piliwhal S, Kelhald A, Chopra K. 2005. Hesperidin, A Citrus Bioflavonoid, Decreases the Oxidative Stressproduced by Carbon Tetrachloride in Rat Liver and Kidney. *BMC Pharmacology*. Vol 5(2): 1-8.
- Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M., Bertolani C., Failli P., Vizzutti F. 2009. Silybin, A Component of Silymarin, Exerts Anti-inflamantory and Antifibrogenic Effects on Human Hepatic Stellate Cells. *Journal Hepatol*. Vol 50 (6): 1102 - 1111.

- United State Departement of Agriculture (USDA)., 2020. *Syzygium malaccense*. <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=SYMA2> Diakses 9 Desember 2020.
- Windyaswari, A. S., Karlina, Y., & Junita, A. 2018. Pengaruh Teknik dan Pelarut Ekstraksi Terhadap Aktivitas Antioksidan dari Empat Jenis Ekstrak Daun Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.). *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(3), 014–019.
- World Health Organization (WHO). 2015. Ketamine (INN) update Review Report *Agenda Item 6. 1. Expert Committee on Drug Deponence*, Geneva. Hlm 13.

